Schwangerschaft und Geburt bei Nebennierenrinden–Erkrankungen

Irmgard Breitbach

1972

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546027_0011

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT BEI NEBENNIERENRINDEN-ERKRANKUNGEN

Beschreibung von 80 Fällen der Literatur und 4 eigenen Beobachtungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Irmgard Breitbach
aus Neuß

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. J. KARL
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 10.10.1972

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

A.1. Einleitung 5
2. Fragestellung 5

B.I. 1.a) Zusammenstellung von Patienten mit Cushing-Syndrom 7
b) Besprechung der einzelnen Gruppen 10
2. Diskussion 15
a) Die Therapie des Cushing-Syndroms 15
b) Schwangerschaft nach Adrenalektomie als Indikation zur Sectio 16
c) Mißbildungen der Kinder 16
d) Schwangerschaft als Auslösungsfaktor für das Cushing-Syndrom 17
e) Ausscheidung von NNR-Steroiden und ihre Herkunft nach Adrenalektomie 17

II. 1. Zusammenstellung von Patienten mit kongenitalem und postnatalem adrenogenitalem Syndrom 19
aa) Besprechung der Gruppe I 20
ab) Beschreibung der einzelnen Fälle 23
ba) Besprechung der Gruppe II 27
bb) Beschreibung der einzelnen Fälle 29
2. Diskussion 33
a) Das AGS in Beziehung zum Ovar, Zeitpunkt der Manifestation 33
b) Vererbung des AGS 34
c) Therapie des AGS 34
d) Mißbildungen 36
e) Aborte 36
f) Indikation zur Sectio 37
g) Das Verhältnis von männlichen zu weiblichen Kindern 37

III. 1.a) Zusammenstellung von Patienten mit primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz 38
b) Besprechung der einzelnen Gruppen 41
2. Überblick über weitere 78 Schwangerschaften bei primärer NNR-Insuffizienz 47
3. Diskussion 51
a) Die Mortalität bei Schwangerschaft, kompliziert durch primäre NNR-Insuffizienz, früher und heute 51
b) Bringt die 2. Hälfte der Schwangerschaft eine Besserung 51
c) Die Herkunft der Steroide bei NNR-Insuffizienz 52
d) Sectio, Interruptio 52
e) Neugeborene von Müttern mit primärer NNR-Insuffizienz im Vergleich zu Neugeborenen von gesunden Müttern 53
f) Primäre NNR-Insuffizienz in Kombination mit Diabetes mellitus 53
g) Adrenalektomie bei trächtigen Ratten 54

IV. Bericht über 4 Patientinnen der 1. Medizinischen Klinik, München 55

C. Schlußfolgerungen 65

D. Zusammenfassung 71

Anhang 1. Tabellen 76
Tabelle I, Cushing-Syndrom 77
Tabelle II, Kongenitales AGS 98
Postnatales AGS 103
Tabelle III, Primäre NNR-Insuffizienz 108

2. Literaturverzeichnis 127

A.1. EINLEITUNG

In dieser Arbeit wurden 80 Fälle aus der Literatur zusammengestellt, beschrieben und in Tabellen eingeordnet über Frauen mit Über- oder Unterfunktion der Nebennierenrinde, die gravide wurden.
4 eigene Beobachtungen wurden hinzugefügt.

Folgende Nebennieren-Erkrankungen wurden berücksichtigt:
1. Cushing-Syndrom mit Nebennierenrinden-Hyperplasie oder -Tumor,
2. kongenitales und postnatales adrenogenitales Syndrom,
3. primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz.

A.2. FRAGESTELLUNG

Das Zusammentreffen von Schwangerschaft und Nebennierenrinden-Über-, bzw. -Unterfunktion ist ohne Behandlung aus folgenden Gründen sehr selten:

Nach STURM (66) sind 78% der Frauen mit Cushing-Syndrom amenorrhoeisch. Die Ovarien sind atrophiert. Die Hemmung der gonadotropen Hypophysenfunktion wird der gesteigerten Bildung von Androgenen und Östrogenen zugeschrieben (64). Wenn aber einzelne Frauen trotzdem schwanger werden, so ist der fast immer vorhandene Hochdruck der Patientinnen eine große Gefahr für den Fetus.

Bei Frauen mit kongenitalem oder postnatalem adrenogenitalem Syndrom (AGS) ist das äußere Genitale oft mißgebildet. Sie haben eine Clitoris gleich einem hypospadischen Penis, scrotumähnliche Labia majora bei Fehlen der Labia minora. Manchmal besteht keine vaginale Öffnung. Durch den hohen

Androgenspiegel wird die Gonadotropinsekretion so gehemmt, daß die Ovarien atrophieren. Die Frauen sind in der Regel amenorrhoeisch oder steril.

Das Zusammentreffen einer Schwangerschaft mit der primären NNR-Insuffizienz ist aus verschiedenen Gründen selten:

1. besteht oft eine Sterilität durch den Ausfall der Keimdrüsenfunktion,
2. bei ungestörter Ovarialfunktion suchen die stark geschwächten Frauen meist auf Anraten des Arztes die Konzeption durch entsprechende Maßnahmen zu verhindern (55),
3. das Durchschnittsalter der Frauen, die an einer primären NNR-Insuffizienz erkranken, beträgt 40 Jahre, liegt also am Ende der Fortpflanzungsperiode der Frau. Bis 1950 sind ungefähr 50 Fälle von Schwangerschaft bei primärer NNR-Insuffizienz berichtet worden. Die Mortalitätsrate war sehr hoch. Viele Frauen starben zu Anfang der Schwangerschaft, bei der Geburt oder im Puerperium.

Diese Arbeit soll einen Überblick über die in der Literatur beschriebenen Fälle geben.
Es werden Patientinnen beschrieben, die ohne Behandlung des Grundleidens schwanger wurden, und solche, die steril waren und erst im Rahmen der Behandlung der NNR-Erkrankung konzipierten. Anhand der Therapieergebnisse der analysierten Fälle werden die Maßnahmen in den Vordergrund gestellt, die Erfolg versprechen.

B.I. 1.a) ZUSAMMENSTELLUNG VON PATIENTEN MIT CUSHING-SYNDROM

Es wurden 30 Patienten mit Cushing-Syndrom zusammengestellt, die eine Schwangerschaft und Geburt durchmachten. Die Konzeptionen traten zu verschiedenen Zeitpunkten ein, vor oder nach der Behandlung des Cushing-Syndroms, so daß sich eine Einteilung in 4 Gruppen ergab:

Gruppe I: Schwangerschaft und Geburt nach Adrenalektomie
Fall Nr. 1, 8, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 28, 29, 3, 14.

Gruppe Ia: Schwangerschaft und Geburt nach Hypophysenbestrahlung
Fall Nr. 30

Gruppe II: Adrenalektomie während der Schwangerschaft
Fall Nr. 6, 7, 9.

Gruppe III: Das Cushing-Syndrom manifestiert sich während der Schwangerschaft
Fall Nr. 2, 5, 23, 25, 27.

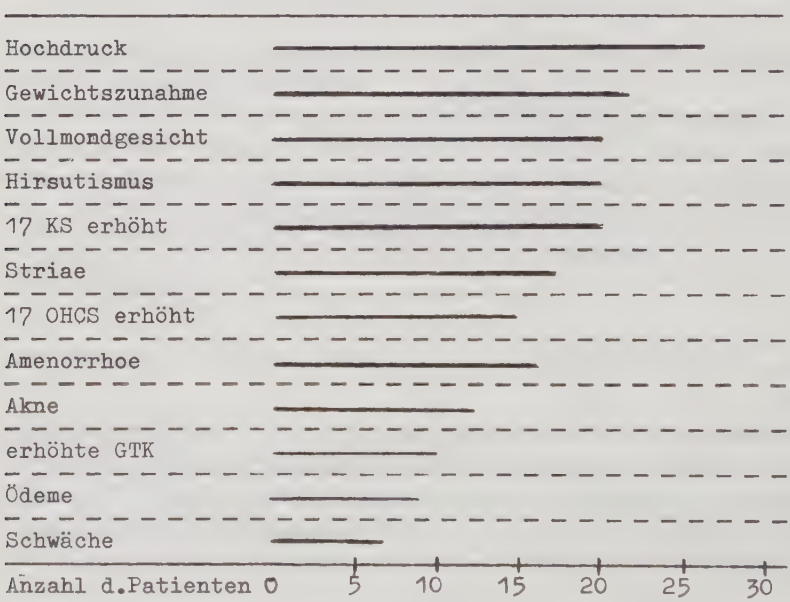
Gruppe IV: Konzeption und Geburt während das Cushing-Syndrom noch nicht behandelt worden ist
Fall Nr. 4, 24, 26.

Das Alter der Patientinnen schwankte zwischen 18 und 40 Jahren.
Amenorrhoe: 16 Patientinnen waren zur Zeit des Cushing-Syndroms amenorrhoeisch, 2 gaben Sterilität an, bei 4 waren die Menses unregelmäßig oder schwach, 4 gaben normale Geburten oder regelmäßige Menses an, bei 4 waren keine Angaben gemacht.

An typischen Zeichen des Cushing-Syndroms fanden sich folgende:
Hochdruck bei 26 Patientinnen, Vollmondgesicht 20 mal, Gewichtszunahme 21 mal, Hirsutismus 20 mal, Striae 17 mal, Akne 12 mal, Ödeme 9 mal, Schwäche, Müdigkeit 7 mal, Osteoporose 4 mal, Diabetes oder erhöhte Glucose-Toleranz-Kurve 10 mal,
erhöhte Ausscheidung von NNR-Steroiden:
von 17 KS 20 mal, von 17 OHCS 15 mal, von 17 KGS 4 mal,
ACTH-Stimulations- und Dexamethason-Suppressions-Teste waren 7 mal erhöht, 1 mal sehr hoch, 3 mal negativ.

Die Aufstellung dieser Zeichen hat keinen absoluten Wert, da bloß Fallbeschreibungen zur Verfügung standen. Bei diesen muß nicht das Nichterwähntsein eines Zeichens das Fehlen dieses Zeichens bedeuten.

Tabelle 1: Häufigkeit der Cushing-Symptome



THERAPIE

Adrenalektomie: 13 mal wurde eine bilaterale, totale, 6 mal eine subtotale, 10 mal eine unilaterale Adrenalektomie durchgeführt. Die Diagnosen waren 5 mal Adenom, 4 mal Carcinom, 15 mal Hyperplasie. 5 mal waren keine Angaben gemacht.

Substitutionstherapie: Nach bilateraler, totaler Adrenalektomie wurden Cortison, Hydrocortison und Prednisolon in Dosen von 20-50 mg tgl. gegeben, an salzretinierenden Hormonen wurden Fluorohydrocortison in Dosen von 0,25-0,05 mg tgl., DOCA 1 mal im Monat oder NaCl tgl. verabfolgt. Nach subtotaler Adrenalektomie wurden entsprechend weniger oder keine Cortisonpräparate gegeben, nach unilateraler überhaupt keine. (Die genauen Angaben sind der Tabelle I zu entnehmen.)

Bestrahlung: Bei Fall 30 (6 malige Röntgenbestrahlung der Hypophyse) trat bereits nach einer Bestrahlung vollkommene Heilung ein. Bei Fall 22 brachte die Bestrahlung keine Besserung. Bei Patientin 12 wurde nach der Adrenalektomie prophylaktisch eine Kobaltbestrahlung vorgenommen, um einen Hypophysentumor zu vermeiden. Bei Fall 1, 11 und 14 war die Bestrahlung der Nebennieren erfolglos. Patientin 3 wurde nach der Entfernung eines infiltrierend gewachsenen Tumors bestrahlt. 8 jährige Überlebensdauer wurde verfolgt. Bei Patientin 22 wurde NNR-Gewebe, das nach Adrenalektomie in die Hüfte transplantiert worden war und erneut ein Cushing-Syndrom ausgelöst hatte, bestrahlt. Darauf erfolgte eine Remission des Cushing-Syndroms.

MISSBILDUNGEN BEI DEN KINDERN

Bei den Totgeburten der Patientinnen 4 und 5 wurden die Nebennieren untersucht. Bei Fall 4 (Konzeption und Geburt während des unbehandelten Cushing-Syndroms) wogen beide Neben-

nieren des Totgeborenen zusammen 1,15 g (normal 4,8±2,0g), bei Fall 5 (das Cushing-Syndrom entwickelte sich während der Schwangerschaft) 0,5g. Beide Male waren die adulten Zonen 40-60 Zellen breit, das 4-6 fache wie normal, die fetalen Zonen waren schmal mit cystischer Degeneration. Es wurde diskutiert, ob diese frühzeitige Rückbildung der fetalen und die Proliferation der adulten Zonen durch die hohen Werte von mütterlichem Cortisol oder durch eine Substanz des Tumors bedingt waren, die beim Fetus ACTH-Suppression bewirkten.

1.b) BESPRECHUNG DER EINZELNEN GRUPPEN

GRUPPE I

Von den 19 Patientinnen wurden 18 adrenalektomiert, eine wurde mit Erfolg bestrahlt. Die Schwangerschaft erfolgte frühestens einen Monat, spätestens 4 Jahre nach der Adrenalektomie.

Komplikationen: 9 Fälle verliefen komplikationslos, bei 6 Patientinnen traten nur geringe Beschwerden auf (Übelkeit, Erbrechen, leichte Ödeme), eine Patientin hatte eine Prä-Eklampsie (Fall 19), eine Patientin asymptomatische Lues (Fall 20). Bei einem Fall (Fall 3, Carcinom) war die 1. Schwangerschaft komplikationslos, die 2. endete mit einem Abort im 3. Monat. In der 3. Schwangerschaft rezidivierte das Cushing-Syndrom. Durch eine Sectio im 8. Monat konnte das Leben des Kindes erhalten werden.Nach Resektion eines Tumors ging das Cushing-Syndrom zurück. Eine nachfolgende Schwangerschaft wurde im 3. Monat beendet. Bei einer anderen Patientin (Fall 14, ebenfalls Carcinom) rezidivierte das Cushing-Syndrom schon während der 1. Schwan-

gerschaft, die mit einem Abort im 3. Monat endete. Nach Entfernung eines Tumors trat Besserung ein. In der darauffolgenden Schwangerschaft trat wieder ein Rezidiv auf. Ein gesundes Kind konnte jedoch geboren werden. Ein Jahr später starb die Patientin.

Die Entbindungen waren folgendermaßen: 6 mal Sectio, 2 mal Zange, 10 Spontangeburten, 2 mal keine Angaben.

Die Kinder waren lebensfähig und ohne Mißbildungen bis auf eine Totgeburt bei der Patientin mit Lues.

2 Aborte kamen vor, eine Schwangerschaft wurde unterbrochen.

Die Medikation vor und während der Geburt erfolgte entsprechend der Entbindungsart. War eine Sectio vorgesehen, wurde 2 Tage vorher Cortison i.m. und während der Geburt Hydrocortison i.v. gegeben. Auch bei Spontangeburten wurde während der Wehen und nach der Geburt eine erhöhte Dosis Cortison oder Hydrocortison i.m. oder i.v. gegeben. Nach der Geburt wurde die Dosis wieder reduziert, bis man nach einigen Tagen die Ausgangssubstitution erreichte.
(Die einzelnen Dosen sind der Tabelle I zu entnehmen, jedoch waren die zur Verfügung stehenden Angaben nicht immer vollständig.)

GRUPPE II

Die 3 Patientinnen dieser Gruppe konzipierten, bevor das Cushing-Syndrom behandelt wurde.

Menses: Bei einer Patientin (Fall 6) waren die Menses regelmäßig, bei einer anderen (Fall 7) unregelmäßig und schwach, die Dritte (Fall 9) hatte Amenorrhoe. Trotzdem wurden die Patientinnen schwanger.

Die Adrenalektomie erfolgte einmal im 4. Schwangerschaftsmonat, 2 mal im 3. Monat.

Schwangerschaftskomplikationen traten bei den ersten beiden Fällen nicht auf. Bei Fall 9 entwickelten sich kurz vor der Geburt starke Beinödeme, Albuminurie und eine Blutdruckerhöhung bis 170/115mm Hg, also eine Prä-Eklampsie. Am Tag nach der Geburt bekam die Patientin einen Schock, der erfolgreich mit Cortisol i.v. behandelt werden konnte.

Alle 3 Geburten waren spontan. Die Kinder waren gesund und hatten keine Mißbildungen.

Während der Wehen wurde jedesmal zusätzlich Cortison oder Hydrocortison gegeben.

GRUPPE III

Von den 5 Patientinnen dieser Gruppe entwickelte sich bei 4 Frauen das Cushing-Syndrom während der Schwangerschaft, bei einer nach der Geburt (siehe dazu Diskussion).

Bei einem Fall (Fall 2) entwickelte sich das Cushing-Syndrom im 7. Schwangerschaftsmonat. Die Frucht starb in utero. Danach war das Cushing-Syndrom voll entwickelt. Es erfolgte Adrenalektomie. Danach hatte die Patientin eine Schwangerschaft ohne Komplikationen und eine normale Geburt. Fall 23 verlief fast gleich, mit Ausnahme, daß das Kind bei der 1. Geburt lebte, allerdings nach 24 Stunden starb. Fall 27 verlief auch ähnlich. Das Kind lebte. Nach der Adrenalektomie ging das Cushing-Syndrom jedesmal zurück.

Bei einer Patientin (Fall 5) entwickelte sich das Cushing-Syndrom auch während der Schwangerschaft, ging aber nach der Geburt eines normalen Kindes zurück. In der 2. Schwangerschaft kamen die Symptome wieder. Das Kind starb während

der Wehen. Nach der Adrenalektomie erfolgte die Remission des Cushing-Syndroms. Bei einer Patientin (Fall 25) trat das Cushing-Syndrom post partum auf. Sie wurde adrenalektomiert und hatte im Anschluß daran eine normale Schwangerschaft und Geburt.

In dieser Gruppe erfolgte 5 mal eine Geburt bei unbehandeltem Cushing-Syndrom. 2 Kinder waren lebensfähig, eins starb in utero, eins während der Wehen, eins lebte nur 24 Stunden. Nach Adrenalektomie wurde 3 mal über eine neue Schwangerschaft berichtet, die ohne Komplikationen verlief.

GRUPPE IV

Diese 3 Patientinnen konzipierten und beendeten die Schwangerschaft, als das Cushing-Syndrom noch nicht behandelt worden war.

Amenorrhoe bestand bei 2 Frauen (Fall 24 und 26), eine (Fall 4) hatte schwache Menses.

2 Patientinnen (4 und 26) hatten Totgeburten. Danach wurden beide adrenalektomiert. Bei Patientin 4 erfolgte danach die vollkommene Remission des Cushing-Syndroms, Patientin 26 starb 5 Monate später.
Eine Patientin (Fall 24) machte 3 Schwangerschaften und Geburten während des Cushing-Syndroms durch. 2 Kinder lebten, eins starb 8 Stunden nach der Geburt. Darauf wurde sie adrenalektomiert. Das Cushing-Syndrom ging zurück. Eine Schwangerschaft danach endete im 2. Monat mit Abort.

Aus dieser Gruppe waren also 2 Kinder lebensfähig, eins starb 8 Stunden nach der Geburt, 2 waren Totgeburten.

NNR-CARCINOME

Bei 4 Patientinnen wurde ein NNR-Carcinom diagnostiziert auf grund des histologischen Befundes (pyknotische Kerne, vermehrte Mitosen, kleine, einheitliche bis große, pleomorphe Zellen mit Riesenkernen).
Bei 2 Fällen (15 und 27) trat nach der Entfernung vollkommene Heilung ein. Bei Fall 15 wurden danach noch 2 normale Schwangerschaften und Geburten beschrieben.
Eine Patientin (Fall 3) hatte nach der Entfernung des Carcinoms zuerst eine normale Schwangerschaft, dann einen Abort, danach nochmals eine Schwangerschaft, in der wieder ein Tumor an derselben Stelle heranwuchs, vermutlich durch die Schwangerschaft stimuliert. Der Tumor war schon bis zur Aorta infiltrierend gewachsen und wurde erst nach der Geburt eines lebenden Kindes entfernt. Nach Bestrahlung erfolgte die Remission des Cushing-Syndroms. Eine 8 jährige Überlebenszeit wurde beobachtet.
Eine Patientin (Fall 14) wurde nach Entfernung des Carcinoms schwanger und hatte 3 Monate später einen Abort, Danach trat ein Tumorrezidiv auf. Nach Entfernung dieses Tumors trat Besserung ein. Jedoch nach der darauffolgenden Schwangerschaft und Geburt kamen die Symptome wieder. Trotz Bestrahlung und Hypophysektomie starb die Patientin ein Jahr später.

2. DISKUSSION

a) DIE THERAPIE DES CUSHING-SYNDROMS

BÜRGER und KREUTZINGER (11) empfehlen, beim Cushing-Syndrom die beidseitige, totale Adrenalektomie durchzuführen, da seit der Synthese der NNR-Hormone eine adäquate Substitution erfolgen kann. Sie verweisen auf FROESCH und ZIEGLER (21), die nachwiesen, daß die besten Ergebnisse beim Cushing-Syndrom durch die bilaterale, totale Adrenalektomie erreicht wurden. Das gleiche bestätigen BROWNLEY, WARREN und PARSON (10). Sie empfehlen, vor und nach der Adrenalektomie Cortison i.m. und während der Operation Hydrocortison i.v. zu geben. Auch ESTRADA et al. (19) berichten, daß Patientinnen mit Cushing-Syndrom nach Adrenalektomie konzipieren und die Schwangerschaft austragen können. Sie ziehen eine totale Adrenalektomie einer subtotalen vor, weil die Nebennierenrinden auf die ACTH-Stimulation während der Schwangerschaft verstärkt reagieren. Daraus kann ein Rezidiv des Cushing-Syndroms resultieren.

PAALMAN (53) hat 6 Punkte aufgestellt, die bei Schwangerschaft nach Adrenalektomie zu beachten sind:

1. Während der Wehen und der Geburt soll die Cortison-Dosis erhöht werden.
2. Häufige Blutdruck- und Elektrolytkontrollen sind während der Schwangerschaft erforderlich.
3. Bei der Entbindung sind wenig Analgetica zu geben.
4. Die Geburt kann in Lokal- oder Vollanästhesie durchgeführt werden.
5. Ist das Wochenbett komplikationslos, so kann man nach einigen Tagen zur Ausgangssubstitution zurückkehren.
6. Für die Neugeborenen ergeben sich keine Komplikationen infolge der Steroidtherapie der Mutter.

BROWNLEY, WARREN und PARSON (10) schlagen als Behandlung vor, wenn die orale Cortisondosis weniger als 50-75mg tgl. beträgt, soll zusätzlich ein salzretinierendes Hormon, DOCA i.m. oder Fludrocortisonacetat oral 0,1-0,2mg tgl. gegeben werden. HUNT und McCONAHEY (29) substituieren mit Cortison und DOCA oder NaCl.

b) SCHWANGERSCHAFT NACH ADRENALEKTOMIE ALS INDIKATION ZUR SECTIO

PALMRICH (54) ist der Meinung, daß der Zustand nach totaler oder subtotaler Adrenalektomie an sich keine Indikation zur Sectio ist. Da es bei diesen Patientinnen aber mehr Komplikationen als gewöhnlich gibt, zieht er es vor, eine Sectio durchzuführen, da so die Elektrolytkontrolle besser durchgeführt werden kann. WORNER et al. (79) haben eine Sectio durchgeführt, weil ihre Patientin Primapara war und "schon vorher sehr anfällig in Stress-Situationen war". BANK und BEER (4) haben bei einer Patientin mit einem Tumor eine Sectio durchgeführt, um eine Blutung in den Tumor während der Wehen zu vermeiden. Besteht während der ganzen Schwangerschaft das Cushing-Syndrom, so verfährt man wie bei diabetischen Schwangeren, d.h. im 8. Monat wird durch Sectio entbunden.

Von den 36 Geburten der beschriebenen Fälle wurde nur 6 mal eine Sectio durchgeführt.

c) MISSBILDUNGEN DER KINDER

BÜRGER und KREUTZINGER (11) fanden im Gegensatz zu HOTTINGER (28) keine Mißbildungen oder Stoffwechselstörungen bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft substituiert wurden. Nach BANK und BEER (4) besteht kein Zweifel, daß ein normales Kind mit normalen Nebennieren geboren werden kann, selbst wenn die Mutter einen hohen Steroidspiegel während der Schwangerschaft hatte. Auch EISENSTEIN (16) meint, daß die Corticosteroidtherapie der schwangeren Mutter keinen teratogenen Einfluß auf den Fetus hat.

BAXTER und FRAZER (7) fandën bei Mäusen, die während der Tragzeit mit Cortison behandelt wurden, bei 44% der Nachkommenschaft Gaumenspalten. HARRIS (25) berichtet einen Fall,

bei dem eine Frau am Anfang der Schwangerschaft wegen einer Steatorrhoe 100mg Cortison tgl. bekam. Das Neugeborene hatte eine Gaumenspalte, die Lungen waren kollabiert, die Bronchien voll mit Mekonium. Er berichtet auch von anderen Autoren, die bei Kaninchen und Mäusen, - Tieren, bei denen Gaumenspalten selten sind - mit Cortison Gaumenspalten erzeugen konnten. HARRIS kommt jedoch zu dem Schluß, daß man auf grund dieses Falles und der Tierversuche nicht auf eine Beziehung zwischen Cortisontherapie in der frühen Schwangerschaft und Gaumenspalten bei den Neugeborenen schließen darf. LOHMEYER (40) schreibt, daß man bei Einführung der Cortisontherapie abortive und teratogene Auswirkungen befürchtet hatte. Die sehr wenigen Fälle scheinen aber nicht beweisend, und die Tierversuche lassen sich nur schwer auf den Menschen übertragen. Für die Therapie mit NNR-Steroiden erscheint deshalb die Schwangerschaft nicht mehr als Kontraindikation.

d) SCHWANGERSCHAFT ALS AUSLÖSUNGSFAKTOR FÜR DAS CUSHING-SYNDROM

BANK und BEER (4), McGREGOR(41), KRIEGER (36) und ESTRADA et al. (19) sind der Ansicht, daß die Schwangerschaft auslösend für diese Krankheit sein kann. Bei einem operativ entfernten Carcinom kann die Schwangerschaft ein Rezidiv verursachen. Nach subtotaler Adrenalektomie können die NNR-Reste während der Schwangerschaft so stimuliert werden, daß das Cushing-Syndrom rezidiviert.

e) AUSSCHEIDUNG VON NNR-STEROIDEN UND IHRE HERKUNFT NACH ADRENALEKTOMIE

Interessant sind die Untersuchungen über die Ausscheidung von NNR-Steroiden bei adrenalektomierten Patientinnen. Sie geben Aufschluß über die Herkunft des erhöhten Corticosteroidspiegels im Plasma und im Urin im 3. Schwangerschaftstrimester. Eine erhöhte Sekretionsrate der NNR konnte bei den adrenalektomierten Patientinnen ausgeschlossen werden. HUNT und McCONAHEY (29), JAILER und KNOWLTON (31), KNOWLTON, MUDGE und JAILER (34) und SAMUELS,EVANS und McKELVEY(58) vermuteten noch, daß die Plazenta oder die fetalen Nebennierenrinden die Quelle der erhöhten Corticosteroidausscheidun-

gen sein könnten. LITOWSKY (39), HILLS (27), KAISER (32) und VENNING, RANDALL und GYÖRGY (72) bewiesen jedoch, daß es keine fetale oder plazentäre Steroidunterstützung während der Schwangerschaft gibt. In Plazenten von gesunden Frauen fanden sie keine Corticosteroide. ACTH-Stimulation hatte keinen Effekt auf die Plasma- oder Urinkonzentration von Corticosteroiden. Bei Unterbrechung der Cortison-Substitution ging die 17 KS-Ausscheidung zurück.

KREINES (35), BERGMAN (8), KRIEGER (36) und MOSES (47) begründen das Ansteigen der Plasma- und Urinkonzentrationen von Corticosteroiden damit, daß während der Schwangerschaft Cortisol anders metaboliert wird.

B.II. 1. ZUSAMMENSTELLUNG VON PATIENTEN MIT KONGENITALEM UND POSTNATALEM ADRENOGENITALEM SYNDROM (AGS)

Es wurden 11 Patientinnen mit kongenitalem und 10 mit postnatalem, durch Hyperplasie verursachten, adrenogenitalem Syndrom ausgewertet, die eine Schwangerschaft und Geburt durchmachten. Diese beiden Formen des AGS wurden bewußt zusammengenommen und die postpubertale Form ausgelassen aus folgenden Gründen:

1. Die beiden Formen sind schlecht voneinander abzugrenzen, da die genitalen Mißbildungen und Virilisierungserscheinungen bei beiden fast gleich stark ausgeprägt sind. Bei beiden Formen besteht fast immer eine primäre Amenorrhoe, eine starke Clitorishypertrophie, ein infantiler Uterus, unterentwickelte Brüste und ein männliches Erscheinungsbild mit männlichem Knochenbau und männlicher Verteilung der Muskulatur. Die postpubertale Form äußert sich nur in Sterilität, Akne, Hirsutismus, evtl. noch in einer leichteren Clitorishypertrophie.
2. Es gibt kein sicheres Kriterium, um in jedem Falle die kongenitale von der postnatalen Form abgrenzen zu können. Das Bestehen eines Sinus urogenitalis und das Fehlen einer vaginalen Öffnung sind keine Kriterien für die kongenitale Form, da diese Mißbildungen des äußeren Genitales nur vorhanden sein müssen, wenn die abnorme Androgenproduktion der NNR zwischen dem 3. und 5. Fetalmonat einsetzte. Auch muß selbst beim kongenitalen AGS nicht immer eine primäre Amenorrhoe vorhanden sein, da die Androgenproduktion hoch genug sein kann, um die Vermännlichung herbeizuführen, aber nicht hoch genug, um dauernd das Verhältnis von Hypophyse zu Ovar zu stören (26, Fall 4).
3. Die Zusammenfassung von kongenitalem und postnatalem AGS findet sich auch bei den Autoren MORI und MIYAKAWA (46), STÖCKLI und KELLER (65) und SPEROFF (62). Besonders SPE-

ROFF bringt eine ausführliche Beschreibung von Fällen mit kongenitalem und postnatalem AGS. Die Fälle 11, 13, 16, 19 und 20 wurden von den eigenen Autoren zum kongenitalen, von SPEROFF zum postnatalen AGS eingeteilt.

In dieser Arbeit wurde die Unterteilung nicht nach der Benennung der Autoren, sondern in Anlehnung an den Bericht von SPEROFF und nach folgenden eigenen Überlegungen unternommen: Alle Fälle mit Sinus urogenitalis und ohne vaginale Öffnung wurden als kongenitales AGS eingestuft, außerdem die Fälle 2, 15 und 20 auf grund des infantilen Uterus und der engen Vagina.

So ergibt sich folgende Einteilung:

I. Kongenitales AGS
   Fall 1, 2, 4, 5, 6, 7, 12, 14, 15, 19, 20.
II. Postnatales AGS
   Fall 3, 8, 9, 10, 11, 13, 16, 17, 18, 21.

aa) BESPRECHUNG DER GRUPPE I, KONGENITALES AGS

Die 11 Patientinnen dieser Gruppe suchten den Arzt auf wegen primärer Amenorrhoe, Abnormalitäten der äußeren Genitalien und Haarwuchs am Körper. Meist kamen sie erst nach Beginn der Pubertät oder im Erwachsenenalter, nur bei Fall 5 wurde das AGS schon im Alter von 4 Jahren diagnostiziert. Die ersten Zeichen von Vermännlichung bestanden schon neonatal oder sind in der frühen Kindheit aufgetreten.

Primäre Amenorrhoe: 8 Patientinnen waren primär amenorrhoeisch. Bei einem Fall (4) waren die Menses sehr selten und schwach. Eine Patientin (Fall 5) wurde schon ab dem Alter von 6 Jahren mit Cortison behandelt, die Menarche trat mit 12 ein. Eine Patientin (20) hatte mit 17 Jahren einmal eine vaginale Blutung, danach war sie amenorrhoeisch.

Clitorishypertrophie: Die Clitoris war bei allen Patientinnen stark hypertrophiert. 9 mal wurde eine Clitorisamputation durchgeführt.

Sinus urogenitalis: 8 Patientinnen hatten einen Sinus urogenitalis, 4 hatten keine vaginale Öffnung. Bei diesen Fällen wurden Vulvakorrekturen vorgenommen. Die Perinealmembran wurde eingeschnitten, nach einigen Zentimetern traf man auf eine blind endende Vagina, der untere Teil der Vagina wurde mittels Prothese geformt.

Der Uterus war bei 9 Patientinnen infantil, nur bei einer normal groß, bei Fall 5 entwickelte er sich selbstverständlich normal, da die Behandlung mit 6 Jahren begonnen wurde.

Akne, Hirsutismus, männliche Verteilung der Muskulatur und unterentwickelte oder gar keine Brüste fanden sich bei allen Patientinnen.

Die 17 KS schwankten zwischen 26,8 und 178,7mg (letzter Wert bei einem Adenom), im Mittel 74,0mg.

Adrenalektomie: 3 Patientinnen wurden adrenalektomiert, 2 unilateral, 1 bilateral subtotal. Es erfolgte erwartungsgemäß bei keiner eine Besserung.

Die Steroidbehandlung wurde durchgeführt mit Cortison, als Anfangsdosen wurden 75-100mg i.m. oder i.v. gegeben, als Erhaltungsdosis dann 30-50mg oral tgl., mit Dexamethason 0,5-1mg tgl. oder Prednison (Prednisolon) 10mg tgl. oral. Darauf trat spontane Besserung ein. Die 17 KS fielen auf normale Werte, Menses traten sofort oder einige Monate später ein. Die Brüste begannen sich zu entwickeln, Verweiblichung wurde sichtbar.

Schwangerschaft: 2 Patientinnen (Fälle 19 und 20) konzipierten sofort, bzw. 2 Monate nach Behandlungsbeginn. Bei den

anderen Fällen trat die Schwangerschaft erst einige Jahre nach Beginn der Behandlung ein, weil sich die Patientinnen erst später verheirateten, verständlich wegen des ehemaligen maskulinen Äußeren und der nach der Behandlung einsetzenden Verweiblichung.

Schwangerschaftskomplikationen: 8 mal erfolgte die Schwangerschaft ohne Komplikationen. Bei Patientin 6 kamen im 5. Monat Wehen. Der Kopf des Fetus ging nicht durch die undehnbare Vagina, daher mußte eine Craniotomie gemacht werden. Bei den Patientinnen 1 und 2 wurden die Steroide während der Schwangerschaft abgesetzt aus Furcht vor Mißbildungen beim Fetus. Es entstanden keine Komplikationen trotz Ansteigens der 17 KS.

Aborte: 2 Patientinnen hatten einen Tubarabort. 2 weitere hatten einen Abort im 4. bzw. 5. Monat. Bei einer Patientin wurde ein drohender Abort durch tgl. 10mg Progesteron i.v. abgewendet.

Geburtsarten: 6 mal wurde eine Sectio durchgeführt wegen der Trägheit des Beckens und der Härte der Vagina und des Dammes. 3 Geburten waren spontan. 3 mal wurde die Beckenausgangszange angewandt. Bei den Sectiones wurde präoperativ, bis zu 2 Tagen vorher, während und nach der Operation Cortisonschutz gegeben (die Dosis ist aus Tabelle II ersichtig).

Mißbildungen, geschlechtliche Verteilung: Die Kinder waren alle gesund und ohne Mißbildungen an den äußeren Genitalien. Ein Kind bekam prophylaktisch Cortison und ACTH tgl. während der ersten 2 Wochen. 8 Kinder waren weiblich, 3 männlich, einmal war kein Geschlecht angegeben.

ab) BESCHREIBUNG DER EINZELNEN FÄLLE DER GRUPPE I

(Angaben, die sich bei mehreren Patientinnen wiederholten, sind den vorhergehenden Seiten oder der Tabelle II zu entnehmen.)

Fall 1, eine 18jährige Patientin mit einer hypertrophischen Clitoris, kleinem Uterus und angedeutetem Sinus urogenitalis, war primär amenorrhoeisch. Röntgenologisch wurde eine Vergrößerung der linken Nebenniere festgestellt. Darauf wurde links eine Adrenalektomie durchgeführt, - die Diagnose war Hyperplasie, besonders der Zona reticularis -, außerdem eine Clitorisamputation. Nach der Operation blieb jedoch die 17 KS-Ausscheidung hoch. Erst nach Einnahme von tgl. 0,25mg Dexamethason fiel die 17 KS-Ausscheidung auf 10 bis 20mg. Menses begannen, zuerst unregelmäßige, anovulatorische, erst nach 2 Jahren normale. Mit 26 Jahren heiratete die Patientin und wurde bald schwanger. Aus Furcht vor Mißbildungen wurde die Dexamethason-Therapie abgebrochen. Obwohl die 17 KS-Ausscheidung über 30mg anstieg, entstanden keine Komplikationen während der Schwangerschaft. Wegen des trägen, kontrahierten Beckens wurde eine Sectio durchgeführt. Um einen Schock zu verhindern, wurden 2 Tage vor der Operation tgl. je 2mg Dexamethason oral und während der Operation 4mg i.v. gegeben. Das Kind war weiblich, gesund und ohne Mißbildungen.

Fall 2, eine 16jährige Patientin, hatte nur eine Clitorishypertrophie, keinen Sinus urogenitalis. Bei ihr stellten sich nach der Dexamethasontherapie von 0,5-1mg tgl. die Menses sofort ein, die Ovulation erfolgte erst ein Jahr später. 6 Jahre danach nahm sie sexuelle Beziehungen auf und wurde schwanger. Die Steroide wurden aus Furcht vor Mißbildungen für 2 Monate abgesetzt. Durch Beckenausgangszange wurde ein normales Mädchen entbunden. Nach der Geburt blieb die 17 KS-Ausscheidung normal, obwohl die Thera-

pie zeitweilig abgesetzt wurde. Nach einem Jahr wurde die Patientin wieder schwanger. Diesmal wurden die Steroide ohne Abbruch gegeben. Ein normales Mädchen wurde spontan geboren. Bei beiden Geburten wurde kein Cortisonschutz gegeben.

Fall 4, eine 20jährige mit starken genitalen Mißbildungen, die unregelmäßig menstruiert hatte, nahm nur einen Monat lang 3 mal tgl. 2,5mg Prednisolon. Dann hörte sie auf und hatte 6 Monate lang Amenorrhoe. Danach hatte sie 3 Tage Menses, nahm wieder einen Monat lang die Prednisolon-Substitution, blieb dann 20 Monate ohne Behandlung. Beim nächsten Arztbesuch war sie im 5. Monat schwanger, obwohl sie die Therapie nicht fortgesetzt hatte. Die Schwangerschaft verlief ohne Komplikationen. Mit Beckenausgangszange wegen des harten Perineums wurde sie von einem männlichen, gesunden Kind entbunden. 6 Monate nach der Geburt waren die Menses noch nicht wieder eingetreten.

Fall 5: Hier wurde die kongenitale adrenale Hyperplasie im Alter von 4 1/2 Jahren diagnostiziert. Es wurde deswegen eine bilaterale, subtotale Adrenalektomie unternommen. Erst nach Cortisonbehandlung von tgl. 75mg im Alter von 6 Jahren fiel die 17 KS-Ausscheidung auf 5mg. Mit 8 1/2 Jahren wurden die genitalen Mißbildungen korrigiert. Das Knochenalter betrug zu diesem Zeitpunkt schon 13 1/2 Jahre. Trotz der Behandlung mit DOCA hatte die Patientin oft Addison-Krisen. Die Menarche war mit 12 Jahren, die nächste Periode mit 13. Mit 18 wurde die Patientin schwanger. Außer 50 Pfund Gewichtszunahme gab es keine Komplikationen. Mit Vakuumextraktion und Beckenausgangszange wurde ein gesundes Mädchen entbunden. Nach der Geburt wurden Hydrocortison i.v. und NaCl gegeben, am 1. Tag postpartum wieder die Erhaltungsdosis von 75mg Cortison.

Patientin 6, 24jährig, hatte keine vaginale Öffnung. Bei ihr wurde eine Vagina geformt und für kurze Zeit eine Holzprothese eingesetzt. Nach 25mg Cortison tgl. begannen die Menses alle 4 bis 6 Wochen. 7 Jahre später wurde sie schwanger. Im 5. Monat bekam sie Wehen. Da der Kopf nicht durch die undehnbare Vagina ging, mußte craniotomiert werden. Ein Jahr später wurde sie wieder schwanger. Die Medikation betrug tgl. 10mg Hydrocortison, 5mg Stilbestrol und Thyroidextrakt. Nach 100mg Cortison i.m. wurde eine Sectio ausgeführt und ein normal entwickeltes Mädchen entbunden. Sie entwickelte danach ein Ulcus duodeni.

7. Fall: Die Genitalien der 12jährigen Patientin wurden bei der Geburt als hypospadischer Penis mit nicht deszendierten Testes angesehen. Als im Alter von 4 Jahren Schamhaare kamen und eine Hormonbehandlung nicht den Descensus testis bewirkte, wurde chirurgisch untersucht und rudimentäre, weibliche Geschlechtsorgane gefunden. Die 11jährige wurde mit 100mg Cortison i.m. tgl. therapiert. Die Erhaltungsdosis, bei der die 17 KS-Ausscheidung 8mg nicht überschritt, betrug 31,25mg Cortison oral tgl. Die Feminisierung begann sofort, die Menstruation 7 Monate nach Beginn der Therapie. Im Alter von 16 Jahren wurden die beiden Musculi levatores entfernt, die den Eingang so fest umschlossen, daß sie einen Coitus unmöglich gemacht hätten. Mit 19 Jahren hatte die Patientin eine Tubenschwangerschaft, mit 20 wurde sie wieder schwanger. Die Substitution betrug 5mg Prednisolon tgl. Zum Termin wurde eine Sectio ausgeführt wegen der Trägheit des Uterus. Das weibliche Kind war normal.

Die 12. Patientin, 24jährig, hatte keine vaginale Öffnung. Durch Inzision des Perineums wurde diese geformt und ein Glasdilatator eingesetzt. Nach anfangs 3 mal tgl. 5mg Prednison wurde die Therapie mit 2 mal 5mg fortgesetzt. Die Menses begannen schon 36 Tage später. Kurz danach hatte sie einen Tubarabort, 2 Jahre später eine komplikationslose

Schwangerschaft. Eine Sectio wurde durchgeführt. Am Abend vorher wurden 20mg Prednison i.m. gegeben, am Morgen und Abend der Operation nochmals. Das männliche Kind hatte keine Mißbildungen.

Bei Fall 14, einer 16jährigen, ist bemerkenswert, daß die Mutter in der Schwangerschaft einen Hypophysentumor hatte und bestrahlt worden war. Die Patientin hatte keine vaginale Öffnung. Die Therapie begann mit täglichen Injektionen von 100mg Cortison, später im Abstand von 3 bis 4 Tagen. Orale Medikation war nicht zufriedenstellend. 8 Monate später fingen regelmäßige Menses an. Eine vaginale Öffnung wurde geformt und die Vagina dilatiert. Ein Jahr später wurde die Patientin schwanger. Es wurde eine Sectio durchgeführt und ein normales Mädchen entbunden. Vor der Operation wurden 200mg Cortison gegeben. Das Kind bekam prophylaktisch tgl. 15mg Cortison während der 1. Woche und 6 I.U. ACTH während der ersten 2 Wochen, obwohl sich keine Zeichen einer NNR-Insuffizienz zeigten.

Fall 15, eine 14jährige, zeigte seit einem Jahr Zeichen der Vermännlichung. Sie hatte eine starke Clitorishypertrophie, eine enge Vagina und einen infantilen Uterus. Die 17 KS-Ausscheidung betrug 178,7mg. Ein faustgroßer Tumor der NNR wurde entfernt, die Diagnose lautete Adenom. Verweiblichung setzte daraufhin ein, jedoch keine Menstruation. Erst nach einer Hormonbehandlung nach dem Kaufmann-Schema begannen die Menses sofort. Die 17 KS-Ausscheidung betrug 8mg. 4 Jahre später erfolgte eine Schwangerschaft, in der sich Schwindel, Erbrechen, Anämie und ein Blutdruck von 90/40mm Hg entwickelten. Die klassische Behandlung war erfolgreich. Ein gesundes Mädchen wurde entbunden. 2 Jahre später erfolgte noch eine Geburt. Verwunderlich ist hier, daß nach Entfernung des Adenoms noch keine Menstruation einsetzte, und die Besserung nach der Therapie mit Sexualhormonen.

Bei Fall 19, einer 33jährigen, war die Diagnose weiblicher Pseudohermaphroditismus vor 6 Jahren gestellt und eine Formung der äußeren Vagina und eine Clitorisamputation durchgeführt worden. Die darauffolgende Östrogenbehandlung war unwirksam gewesen. Die Behandlung wurde nun mit tgl. 50mg Cortisonacetat oral begonnen, später wurden tgl. 37,5mg gegeben. Am 29. Tag nach der Behandlung trat eine Ovulation und Konzeption ein. Die Schwangerschaft endete nach 4 Monaten mit einem Abort. Die 17 KS-Ausscheidung war auf 13mg gestiegen. Es zeigten sich Zeichen von Verweiblichung.

Der 20. Fall, eine 34jährige, hatte mit 17 Jahren einmal eine vaginale Blutung gehabt, war aber sonst amenorrhoeisch. Der Uterus war hypoplastisch. Die enge Vagina wurde operativ erweitert. Eine Östrogentherapie brachte keine Besserung. 3 Monate nach Beginn einer Cortisontherapie von tgl. 50mg traten Menses ein. Nach 2 Menses konzipierte die Patientin. Ein drohender Abort im 3. Monat wurde mit tgl. 10mg Progesteron i.v. abgewendet. Wegen der engen Vagina wurde eine Sectio durchgeführt. Das Kind war männlich und gesund, außer einer leichten Hautpigmentierung. Nach der Geburt wurde die Cortisonbehandlung beendet.

ba) BESPRECHUNG DER GRUPPE II, POSTNATALES AGS

Bei den 10 Patientinnen mit postnatalem AGS waren die Abnormalitäten des äußeren Genitals weniger stark ausgeprägt. Die Patientinnen waren im Erwachsenenalter, sie suchten den Arzt auf wegen Sterilität oder Amenorrhoe.

Menses: Eine primäre Amenorrhoe bestand 4 mal, 3 Patientinnen hatten unregelmäßige Menses, 3 regelmäßige, eine davon jedoch anovulatorische.

Virilisierungserscheinungen: 8 Patientinnen hatten eine Clitorishypertrophie. Eine Amputation wurde jedoch kein Mal vorgenommen. Ein Sinus urogenitalis bestand bei keiner, es wurden auch keine Vulvakorrekturen vorgenommen. Eine enge Vagina hatten 3 Patientinnen, einen hypoplastischen Uterus 5. Akne, Hirsutismus, männliche Verteilung der Muskulatur und wenig bis gar kein Brustgewebe zeigte sich bei allen Patientinnen, jedoch war die äußere Erscheinung femininer als bei den Patientinnen mit kongenitalem AGS.

Die 17 KS-Ausscheidungen schwankten zwischen 19,4 und 77mg.

Adrenalektomie: Eine Patientin wurde unilateral partiell adrenalektomiert. Sie wurde 2 Monate später schwanger.

Die Steroidbehandlung wurde durchgeführt mit 5-15mg Prednison tgl., 37,5-100mg Cortison tgl. oder mit 250mg Hydrocortisonacetat i.m. alle 2 Wochen.

Die Menstruation trat sofort ein oder bis zu 3 Monaten später. Die Schwangerschaft erfolgte meist wenige Monate später, bei 2 Fällen 2, bzw. 5 Jahre später.

Bei 7 Patientinnen traten keine Schwangerschaftskomplikationen auf. Bei einer Patientin mußte bei 2 Schwangerschaften ein Shirodkar-Faden gelegt werden. Die erste Schwangerschaft endete trotzdem mit einem Abort. Eine Patientin hatte Striae, Ödeme, Hochdruck und Proteinurie während der Schwangerschaft. Eine weitere hatte 2 Aborte.

Geburtsarten: 6 mal wurde eine Sectio ausgeführt. 3 Geburten waren spontan, ein Kind wurde mittels Zange entbunden. 3 mal endete die Schwangerschaft mit einem Abort. (Der Cortisonschutz während der Geburt ist der Tabelle II zu entnehmen.)

Mißbildungen, geschlechtliche Verteilung: Die Kinder waren alle gesund und hatten keine Mißbildungen an den äußeren Genitalien. 7 Kinder waren weiblich, 3 männlich. Von den Aborten waren 2 Feten männlich.

Bei 4 Patientinnen wurde die Cortisontherapie nach der Geburt abgebrochen. Regelmäßige Menses begannen wieder. Eine Patientin war allerdings nach einem Jahr wieder amenorrhoeisch.

bb) BESCHREIBUNG DER EINZELNEN FÄLLE DER GRUPPE II

Fall 3, eine 27jährige Patientin, hatte seit dem Alter von 13 Jahren eine männliche Schambehaarung. Die Menses waren unregelmäßig. Sie hatte eine vergrößerte Clitoris, eine normale Vagina und einen kleinen Uterus. Nach der Einnahme von 2 mal tgl. 5mg Prednisolon begannen sofort regelmäßige Menses. Als sie ein Vollmondgesicht bekam, wurde die Dosis auf 2,5mg reduziert. 2 Monate später wurde sie schwanger, und die Dosis wurde wieder auf 10mg tgl. erhöht. Trotz Shirodkar-Fadens abortierte sie in der 26. Woche. Der Fetus war männlich. 1/2 Jahr später wurde sie wieder schwanger. Die Substitution betrug 37,5mg Cortison. In der 14. Woche wurde ein Shirodkar-Faden gelegt. Die Geburt erfolgte mit Zange und manueller Rotation. Vorher wurden 100mg und 50mg Cortison gegeben. Das männliche Kind war gesund.

Fall 8 war eine 32jährige mit primärer Amenorrhoe. Sie hatte eine Clitorishypertrophie, eine enge Vagina und einen hypoplastischen Uterus. Prednison wurde zwischen 5 und 10mg tgl. gegeben, so daß sich die 17 KS-Ausscheidung an der unteren Grenze der Norm bewegte. 3 Monate nach Beginn der Therapie erfolgte die erste Menstruation, die das erste halbe Jahr noch anovulatorisch war. 5 Monate danach wurde die Patientin

schwanger. In den ersten Monaten hatte sie intensive Striae, ab dem 8. Monat starke Ödeme, Hochdruck und eine Proteinurie. Wegen der engen Vagina wurde eine Sectio durchgeführt. Vor der Operation wurden 50mg Hydrocortison i.m. gegeben. Das Kind war weiblich und hatte keine Mißbildungen. Die Erhaltungsdosis betrug 5mg Prednison tgl.

Fall 9, eine 21jährige Patientin, hatte regelmäßige, aber anovulatorische Menses. Sie war fettleibig, hatte Hirsutismus und Akne. 2 Jahre nach der Corticosteroidtherapie trat eine Schwangerschaft ein. Durch Sectio wurde sie von einem normalen Mädchen entbunden.

Fall 10: Die 24jährige Patientin hatte außer einem postnatalen AGS einen insulinresistenten Steroiddiabetes. Beide Eltern litten an Diabetes mellitus. Die Patientin hatte lediglich eine Clitorishypertrophie, sonst keine Abnormalitäten. Die Menses waren fast regelmäßig, aber anovulatorisch. Ausser 50mg Thyroidextrakt jeden 2. Tag und einer kalorienarmen Diät erhielt die Patientin 15mg Prednison tgl. Mit dem Abfall der 17 KS-Ausscheidung besserte sich auch der Kohlenhydratstoffwechsel. 4 Monate später trat eine Schwangerschaft ein. Die Medikation betrug: 300mg Progesteron i.m. wöchentlich, 60mg Thyroidextrakt tgl. bis zur 30. Woche und 0,5, später 0,75mg Dexamethason tgl., außerdem orale Antidiabetica. 17 Tage vor dem erwarteten Termin wurde eine Sectio ausgeführt. Vor der Operation wurden 2 mal tgl. 0,5mg Dexamethason, am Tag der Operation 200mg Cortison gegeben. Ein normales Mädchen wurde entbunden. 2 Monate später wurde die Hormontherapie abgesetzt. Die Menses blieben normal.

Fall 11 war eine 25jährige mit primärer Amenorrhoe. Sie hatte seit der Kindheit starken Hirsutismus, eine Clitorishypertrophie und eine braune Pigmentation am Kinn und an den Fingern. Die Vagina war normal, der Uterus infantil. Sie hatte episodische NNR-Insuffizienzkrisen mit Erbrechen und In-

fektionen. Nach 2monatiger Behandlung mit tgl. 25mg Cortison trat Verweiblichung ein, die Pigmentation ging zurück, und regelmäßige Menses begannen. Die Therapie wurde mit tgl. 75mg Cortison fortgeführt. 5 Jahre später heiratete sie und wurde schwanger. Wegen der Enge des Beckens wurde eine Sectio ausgeführt. Das weibliche Kind war normal. Vor der Operation wurden 200mg Hydrocortison i.m. gegeben.
Die Familienanamnese der Patientin ist interessant. Sie hat 4 gesunde Schwestern, die 5. Schwester, 8jährig, hatte ein AGS mit Virilismus und hoher 17 KS-Ausscheidung. Eine Behandlung mit 25mg Cortison tgl. verursachte eine Feminisierung und rechtzeitiges Eintreffen der Menarche.

13. Fall: Die 22jährige Patientin hatte Hirsutismus und eine Clitorishypertrophie seit dem 8. Lebensjahr. Die Vagina war normal. Ohne Behandlung hatte sie vor einem Jahr einen Abort in der 6. Woche gehabt. Die 17 KS-Ausscheidung betrug 41,6 und 46,2mg. Nun war sie erneut schwanger. Die Cortisonbehandlung begann erst in der 14. Woche mit 100mg tgl. Obwohl die 17 KS-Ausscheidung sofort abfiel, abortierte sie 2 Wochen nach Beginn der Behandlung. Der Fetus war männlich und ohne Mißbildungen.. Die Cortisontherapie wurde beendet, 4 Wochen später kamen normale Menses wieder.

16. Fall: Die 29jährige Patientin hatte leichten Hirsutismus und eine vergrößerte Clitoris seit der Geburt. Vagina und Uterus waren normal. Sie hatte nur selten Menses. Die Therapie wurde mit tgl. 50mg Cortison begonnen, nachher wurden alle 2 Wochen 250mg Hydrocortisonacetat i.m. injiziert. Die Menstruation begann sofort, 5 Monate später trat eine Schwangerschaft ein. Die Geburt eines gesunden Mädchens erfolgte spontan. Bei Beginn der Wehen wurden 200mg Cortison i.m. gegeben. Nach der Geburt wurde die Therapie auf eigenen Wunsch beendet. Die regelmäßigen Menses hörten ein Jahr später auf. Es war zweifelhaft, ob eine neue Schwangerschaft eingetreten war oder die alte Krankheit re-

zidiviert war.

Fall 17, eine 22jährige mit Clitorishypertrophie, enger Vagina und kleinem Uterus war primär amenorrhoeisch. Eine subtotale Adrenalektomie wurde in Erwägung gezogen, aber die Patientin verschob dies. 9 Jahre später kam sie wieder. Die Therapie begann mit 50mg Cortison tgl., später wurden 75mg gegeben. Menses begannen 2 Monate später, eine Schwangerschaft nach 7 Monaten. Die Medikation betrug 10mg Prednison tgl. Wegen des kontrahierten Beckens wurde eine Sectio ausgeführt. Präoperativ wurden 3 mal 200mg Cortison i.m. gegeben, ebenso am 5., 6. und 7. Tag postoperativ. Das Kind war weiblich. Die Cortisontherapie wurde beendet. Menses kamen wieder, die Patientin wurde aber nicht weiter beobachtet.

Als Fall 18 wurden 2 Schwestern zusammengefaßt. Sie gleichen Fall 16. Die ältere Schwester wurde mit Cortison behandelt. Menses begannen einen Monat später. Sie wurde bald schwanger. Am Termin wurde durch Sectio entbunden, weil das Becken eng, android war. Die Tochter war normal. Vor der Cortisontherapie hatte die Patientin einmal eine vaginale Blutung nach Östrogenbehandlung gehabt. Nach der Geburt hatte sie 8 Monate normale Menses, danach Menorrhagien, die erfolgreich mit Uteruscurettagen behandelt werden konnten.
Die Jüngere wurde auch mit Cortison behandelt. Menses kamen sofort. Bei der Beschreibung war sie im 2. Monat schwanger.

Fall 21, eine 18jährige, hirsutistische, sterile Patientin hatte immer schmerzhafte, unregelmäßige Menses gehabt. Eine Behandlung mit weiblichen Hormonen brachte keine Besserung. Erst 2 Monate nach einer subtotalen, unilateralen Adrenalektomie wurde sie schwanger. Ein normaler Junge wurde geboren. Wegen Dysmenorrhoe erhielt sie Östrogene. Ein Jahr später wurde sie nochmals schwanger und gebar wieder einen normalen Jungen. 2 Jahre später hatte sie wieder Dysmenorrhoe, die aber mit Östrogenen nicht zu beeinflussen war.

Darauf wurde eine Cortisonbehandlung mit 50mg tgl. begonnen, die Dosis wurde später auf 25mg reduziert.

2. DISKUSSION

a) DAS AGS IN BEZIEHUNG ZUM OVAR, ZEITPUNKT DER MANIFESTATION DES AGS

Beim AGS bremsen die großen Mengen von zirkulierenden Androgenen, die als Zwischenprodukt der gestörten Cortisolsynthese anfallen, die gonadotrope Funktion der Hypophyse und verhindern damit eine normale Funktion der Ovarien. Die Patientinnen haben Amenorrhoe oder unregelmäßige Menses und sind fast alle steril (2, 3, 22, 42, 46, 61, 62, 65, 78).
Während der Kindheit sind die Ovarien normal. Während der Pubertät gibt es viele Primordialfollikel, überzähliges Stroma und keine Zeichen der Luteinisation. Wenn die Patientinnen älter werden, haben sie weniger follikuläre Aktivität, evtl. verschwinden die Follikel. Die Ovarien atrophieren (62).
Wenn sich die gestörte Androgenproduktion in utero zwischen dem 3. und 5. Fetalmonat entwickelt, resultiert der weibliche Pseudohermaphroditismus mit Mißbildungen der äusseren Genitalien, wie eine unvollendet geformte Vagina, die in einem Sinus urogenitalis endet, und eine Clitorishypertrophie (2, 3, 22, 26, 78). Entwickelt sich die erhöhte Androgenproduktion in späteren Monaten des Fetallebens oder nach der Geburt, verursacht sie das eigentliche AGS: Vergrößerung der Clitoris, enge Vagina und hypoplastischer Uterus, vorzeitiger Epiphysenschluß und vorzeitiges Auftreten der Schambehaarung, Amenorrhoe oder unregelmäßige Menses, Virilisierung (2, 22). Wenn, wie bei diesen Fällen, ein Tumor ausgeschlossen werden kann, fragt es sich, warum der

angeborene Defekt bei den postnatalen Fällen so lange latent geblieben ist. Die Vermutung liegt nahe, daß die klinischen Manifestationen manchmal erst in Verbindung mit Stress auftreten, so wie bei dem Stress während der Pubertät, der die NNR aktiviert. Das würde auf einen partiellen, kongenitalen Block hindeuten (62). Eine Patientin (Fall 13) wird, obwohl das postnatale AGS nicht behandelt ist, 2 mal schwanger. Hier und auch bei Fall 4 wird vermutet, daß der Androgenspiegel zwar hoch genug war, um die Virilisierung zu bewirken, aber nicht hoch genug, um dauernd das Verhältnis von Hypophyse zu Ovar zu stören (26, 61).

b) VERERBUNG DES AGS

Das AGS wird durch ein rezessives Gen vererbt. Eine Frau mit einem kongenitalen AGS hat eine Chance von 1:100 bis 1:200, ein affiziertes Kind zu gebären (62, 65). Jede Form des AGS (einfache Form, mit Salzverlust und mit Hochdruck) muß von einem anderen autosomalen Gen herrühren, da bei Familien das klinische Bild einheitlich ist. Bei den beschriebenen Fällen hatten 2 mal 2 Schwestern ein AGS(Fall 11 und 18).

c) DIE THERAPIE DES AGS

Seit WILKINS' Bericht (76) über das erfolgreiche Auslösen der Ovulation bei Patientinnen mit AGS, die mit Cortison behandelt wurden, ist die Corticosteroidtherapie die Therapie der Wahl (2, 3, 22, 30, 42, 46, 59, 61, 62, 65, 78, 80). WILKINS' Theorie war, daß die Verabreichung von Hydrocortison, dessen Synthese in der NNR gestört ist, den Circulus vitiosus unterbricht, weil es die ACTH-Produktion

senkt, die die NNR zur Ausschüttung von großen Mengen von Androgenen veranlaßt. WILKINS (75, 77) untersuchte eine Reihe von Patienten mit kongenitalem AGS, meist Kinder im Alter von einigen Wochen bis zu 15 Jahren, Mädchen mit Pseudohermaphroditismus und Jungen mit Macrogenitosomia precox. Die Initialdosis betrug meist 100mg Cortison. Nach wenigen Tagen bis zu 2 Wochen war die volle Wirkung erreicht. Die 17 KS-Ausscheidung, die jedesmal vorher stark erhöht war, fiel auf normale Werte (4-8mg). Die weiblichen Genitalien entwickelten sich sehr rasch nach Beginn der Therapie.

Beim Bestimmen der Erhaltungsdosis ist nicht nur die Steroidausscheidung wichtig, - die 17 KS-Ausscheidung soll 8mg nicht überschreiten, - sondern auch die klinischen Aspekte, es darf sich kein Cushing-Syndrom entwickeln. Wenn Cortison oral gegeben wird, sollte die Erhaltungsdosis 50-75mg, in 3 Portionen über den Tag verteilt, betragen. Es muß immer individuell dosiert werden. Bei den AGS-Formen mit Salzverlustsyndrom ist es wichtig, daß die Behandlung eine Menge Salz oder DOCA zusätzlich enthält. Ein Vergleich zwischen der Dexamethason- und Prednisondosis, die nötig ist, um die 17 KS-Ausscheidung auf normalen Werten zu halten, findet sich bei EPPSTEIN und KUPPERMANN (17). Und zwar werden ungefähr 10mg Prednison und 0,75-1,125mg Dexamethason tgl. benötigt. Nach STÖCKLI und KELLER (65) ist Dexamethason das ideale Medikament wegen des Fehlens der Nebenwirkungen, nach SAS (59) Prednison.

In Stress-Situationen sollte die Steroiddosis erhöht werden (20, 59, 62, 78), wie auch bei vaginalen und operativen Entbindungen (20, 62, 78). In den hier analysierten Fällen wurde fast immer ein Cortisonschutz vor und während der Geburt gegeben. Es wird empfohlen, innerhalb 36 Stunden vor der Geburt 2 bis 3 mal 200mg Cortison i.m. zu geben. Während der Schwangerschaft soll die Steroiddosis je-

doch nicht verändert werden (20,59,62).

Bei einigen Fällen wurde nach der Geburt die Steroidtherapie abgebrochen (Fall 2, 10, 13, 16, 17). Es wird vermutet, daß durch die Langzeittherapie mit Cortison die NNR atrophiert waren und ihre frühere Hyperaktivität nicht mehr entfalten konnten (30, 77, 78).

d) MISSBILDUNGEN

Aus Furcht vor Mißbildungen wurden bei 2 Fällen (Fall 1 und 2) die Steroide während der Schwangerschaft oder während einiger Monate nicht gegeben. Bei der Diskussion der Cushing-Fälle (Seite 16) wurde bereits gezeigt, daß diese Furcht unbegründet ist. Die Mißbildungen, die bei Menschen festgestellt wurden, waren rein zufällig, die Tierexperimente ließen sich nicht auf den Menschen übertragen, da die im Tierversuch benutzten Dosen, auf das Körpergewicht des Menschen umgerechnet, nie zur Anwendung kommen (46, 59, 65). Bei den 21 untersuchten Fällen waren alle Kinder normal, hatten keine Mißbildungen an den äußeren Genitalien und entwickelten keine NNR-Insuffizienz.

e) ABORTE

5 Aborte, 2 Tubenschwangerschaften und ein drohender Abort kamen bei den untersuchten Fällen vor. Nach STÖCKLI und KELLER (65) erhöht das Absetzen von Cortison die Abortrate. SPEROFF (62) gibt an, daß kein Abort vorkommt, wenn die Steroiddosis adäquat gewählt ist. Progesteron- oder Schilddrüsenhormonsubstitution sind dann nicht notwendig. Einer Patientin wurden wöchentlich 300mg Progesteron gegeben, um die Nidatation des Eies zu gewährleisten. Auch ALVAREZ und SMITH (2) führen den Abort darauf zurück, daß die Androgene nicht genügend unterdrückt wurden. Der hohe Androgenspiegel

war imstande, die für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft notwendige Östrogensekretion zu verhindern.

f) INDIKATION ZUR SECTIO

Bei Gebärenden mit kongenitalem oder postnatalem AGS ist fast immer eine Sectio indiziert, weil sich das Becken android entwickelt hat und sie meist ältere Erstgebärende sind (46, 59, 62). Die Vagina ist bei vielen Patientinnen eng und der Damm hart. Bei einer Patientin mußte deswegen craniotomiert werden bei einem 5 Monate alten Fetus. Beim kongenitalen AGS wurde 6 mal operativ und 6 mal vaginal entbunden, beim postnatalen AGS 6 mal operativ und 4 mal vaginal.

g) DAS VERHÄLTNIS VON MÄNNLICHEN ZU WEIBLICHEN KINDERN

MORI und MIYAKAWA (46), STÖCKLI und KELLER (65) und SPEROFF (62) behaupten, daß von den bis jetzt geborenen Kindern von den ungefähr 20 Frauen mit kongenitalem und postnatalem AGS alle, bzw. 3/4 weiblich sind. Dies konnte hier nicht bestätigt werden, da 15 weibliche und 6 männliche Kinder geboren wurden und 2 Feten männlich waren. Das Verhältnis erschien nicht eindeutig genug, um daraus Schlüsse ziehen zu können. Auch ist keine Erklärung gegeben, warum mehr Mädchen als Jungen geboren worden sein könnten.

B.III. 1.a) ZUSAMMENSTELLUNG VON PATIENTEN MIT PRIMÄRER NEBENNIERENRINDEN-INSUFFIZIENZ

Bei der Auswertung dieser Befunde wurde folgende Einteilung unternommen:

Gruppe I: 17 Krankheitsfälle, bei denen die Schwangerschaft erst nach Diagnostizierung und Behandlung der Nebennierenrinden-Insuffizienz eintrat.
Fälle 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 26, 29.

Gruppe II: 3 Patientinnen, die während der Schwangerschaft sowohl an NNR-Insuffizienz als auch an Diabetes mellitus litten.
Fälle 6, 7, 8.

Gruppe III: 7 Patientinnen, bei denen sich die primäre NNR-Insuffizienz während der Schwangerschaft manifestierte.
Fälle 9, 13, 14, 15, 25, 27, 28.

Gruppe IV: 2 Krankheitsfälle, bei denen sich die NNR-Insuffizienz erst im Wochenbett manifestierte.
Fälle 22, 23.

Menses, Geburten: 2 Patientinnen waren seit Beginn der NNR-Insuffizienz amenorrhoeisch, 2 hatten Oligomenorrhoe. 10 Patientinnen waren Erstgebärende, 9 Mehrgebärende.

Behandlung: 21 Patientinnen wurden mit Cortison behandelt, davon 17 zusätzlich mit Salz oder einem salzretinierenden Hormon. 3 wurden mit NNR-Extrakt, Salz und Glucoselösungen behandelt, 4 mit DOCA und Salz, eine nur mit Dextroselösungen.

Komplikationen: Bei 9 Patientinnen traten in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten mehr Komplikationen auf als gewöhnlich, und zwar meistens starkes Erbrechen, Schwäche

und Schwindel, bei zweien ein Präcoma. Gegen Ende der Schwangerschaft hatten 3 Ödeme, 2 eine Albuminurie, 2 eine Prä-Eklampsie, 2 ein Hydramnion, eine ein Coma, eine war hypoglykämisch, 2 hatten erhöhten Blutdruck. 3 mal wurde die Schwangerschaft wegen des schlechten Zustandes der Patientinnen vorzeitig beendet.

Tabelle 2: Komplikationen bei Patienten mit NNR-Insuffizienz

Gruppe	Frühschwangerschaft	Spätschwangerschaft	Wochenbett	später	zusammen
I	7	8	0	3	18
II	1	2	1	0	4
III	1	4	3	3	11
IV	0	1	2	0	3
Zusammen	9	15	6	6	36

Geburtsarten: 7 mal wurde eine Sectio gemacht, 22 mal wurde vaginal entbunden, davon 6 mal mit Zange. 7 Geburten mußten eingeleitet werden.

Kinder: 21 Kinder waren gesund, lebensfähig und ohne Mißbildungen. 2 Kinder wurden totgeboren, eins starb in utero, - der Fetus war mazeriert, - 4 starben kurz nach der Geburt. 2 Kinder hatten bei der Autopsie vergrößerte NNR, eins sehr schmale NNR. Ein Kind war anencephal mit Spina bifida, Von den Kindern der 8. Patientin, die auch an Diabetes mellitus litt, lebte das erste Kind, hatte aber Ödeme und ein Vollmondgesicht und war übertrieben dick; das 2. Kind war ein mazerierter Fetus.
Die meisten Totgeburten und lebensunfähigen Kinder kamen eindeutig in den Gruppen II und III vor.

Gruppe I: von den 17 Kindern 1 Totgeburt (6%), 1 Abort,
Gruppe II: von 4 Kindern 2 Totgeburten (50%),
Gruppe III: von 6 Kindern 1 Totgeburt, 3 starben nach der Geburt (67%), 1 Schwangerschaftsabbruch,
Gruppe IV: 2 gesunde Kinder (0%).

Wochenbett: Außer den Patientinnen der Gruppe IV, bei denen sich die NNR-Insuffizienz im Wochenbett manifestierte, war der Verlauf des Wochenbettes meist komplikationslos. Bei der Geburt wurde ja auch eine erhöhte Cortisondosis gegeben, die langsam reduziert wurde. Patientin 7 hatte sofort nach der Geburt einen Schock, Patientin 26 nach der Curettage. Patientin 27 hatte nach der Operation eine akute NNR-Krise. Sie starb ein Jahr später. 2 Patientinnen (Fälle 15 und 28) waren lange nach der Geburt noch nicht wieder ganz gesund. 2 weitere (Fälle 17 und 26) starben 1/2, bzw. 1 Jahr später ganz plötzlich.

Aborte: Eine Patientin wurde in der 7. Woche curettiert. Einmal wurde die Schwangerschaft wegen der schlechten Gesundheit in der 13. Woche abgebrochen. Ein Spontanabort erfolgte in der 8. Woche.

Die Ursachen der NNR-Insuffizienz waren folgende:
Bei 3 Patientinnen war eine Tuberkulose vorhanden, bei 2 weiteren wurde sie angenommen. Bei 9 Patientinnen lag keine Tuberkulose vor. 2 mal entstand die NNR-Insuffizienz nach Adrenalektomie. 13 mal sind keine Angaben gemacht. Bei 3 Patientinnen, die starben, ergab der Obduktionsbefund jedesmal eine extreme Atrophie der NNR.

1.b) BESPRECHUNG DER EINZELNEN GRUPPEN

GRUPPE I:

Bei den 17 Patientinnen dieser Gruppe wurde die primäre NNR-Insuffizienz meist einige Jahre vor der Schwangerschaft diagnostiziert und regelmäßig behandelt, bis auf Patientin 20, die nur manchmal 12,5-25mg Cortison nahm. 11 Patientinnen bekamen sowohl Cortison als auch ein salzretinierendes Hormon oder Salz. Cortison wurde in Dosen von 10-40mg tgl. gegeben, DOCA wurde meistens in größeren Mengen implantiert oder wöchentlich oder monatlich injiziert. Zusätzliches Salz wurde in Dosen von 2-6g tgl. gegeben. 4 Patientinnen bekamen allein Cortison, 12,5-75mg tgl. 2 Patientinnen bekamen DOCA und NaCl, eine davon auch NNR-Extrakt. Bei Patientin 18 war im 3. Schwangerschaftstrimester keine Substitution mehr notwendig.

Bei 2 Patientinnen (Fälle 20 und 21) war die NNR-Insuffizienz sekundär; beide waren wegen Hochdrucks adrenalektomiert worden, Patientin 20 zu 95%, Patientin 21 total.

Infolge der Corticosteroidsubstitution traten sehr wenig Komplikationen während der Schwangerschaft und im Puerperium auf. 8 Patientinnen hatten nicht mehr Beschwerden als normal. 4 hatten starkes Erbrechen, 3 Schwindel und Schwäche, eine hohen Blutdruck, eine neigte zu Hypoglykämien, eine hatte einen Abort in der 8. Woche. In der Spätschwangerschaft hatten 8 Patientinnen keine Komplikationen, 2 hatten eine Prä-Eklampsie, eine zeigte Frühgeburtsbestrebungen im 8. bis 9. Monat, 2 hatten leichte Albuminurie, 2 Ödeme, die beiden Patientinnen, die wegen Hochdruck adrenalektomiert worden waren, hatten weiterhin hohen Blutdruck.

Die Schwangerschaftsdauer lag im Bereich der Norm, außer

bei Patientin 21, die eine Frühgeburt in der 29. Woche hatte. Patientin 29 hatte eine Spontangeburt 23 Tage nach dem erwarteten Termin. Bei Patientin 26 mußte in der 7. Woche eine Dilatation und Curettage gemacht werden. Trotz NNR-Extrakt, DOCA, Glucose- und Salzinfusionen hatte sie einen Schock.

15 Kinder wurden vaginal entbunden, davon 2 mit Beckenendzange. 2 mal wurde eine Sectio ausgeführt.

Bis auf 2 Fälle, bei denen keine Angaben gemacht waren, wurde die Cortisondosis vor, während und nach der Geburt erhöht. Am Tag der Geburt wurden bis zu 200mg Cortison i.m. gegeben. Die Dosis wurde innerhalb der ersten Woche post partum langsam reduziert bis zur Erhaltungsdosis.

Von den 17 Kindern waren 16 gesund und lebensfähig, eins davon hatte am 2. Tag Erbrechen, war aber nach einer Woche wieder gesund. Ein Kind hatte am 2. Tag eine Thrombozytopenie, die aber ohne Behandlung zurückging. Die Frühgeburt starb nach 3 Tagen.
Die Geburtsgewichte waren normal, bis auf das Gewicht von 1550g bei dem Kind von Patientin 16, deren eigenes Geburtsgewicht auch nur 1500g betrug. Das Kind von Patientin 20 wog auch nur 1280g und war reif.
Mißbildungen traten keine auf, bis auf einen leichten Syndaktylismus bei dem Kind von Patientin 3.

Im Wochenbett traten keine ernsten Komplikationen auf. Patientin 12 hatte 2 Monate später eine NNR-Krise infolge von Gastroenteritis, die mit Hydrocortison und Salz behoben wurde. Patientin 17 starb 1/2 Jahr später plötzlich bei einer Hitzeperiode. Die Autopsie ergab, daß kein normales NNR-Gewebe mehr vorhanden war. Patientin 26 starb 1 Jahr später nach einer Infektion der Atmungswege. Die Autopsie ergab extreme Atrophie der NNR.

GRUPPE II:

3 Patientinnen mit NNR-Insuffizienz und Diabetes melltitus wurden ausgewertet.

Bei der schwangeren Patientin 6 war vor 2 1/2 Jahren die primäre NNR-Insuffizienz und der Diabetes mellitus diagnostiziert worden. Sie hatte eine diabetische Glucose-Toleranz-Kurve und Glycosurie. Bei der Behandlung mit Cortison, 50mg am 1. Tag, kam sie in ein Präcoma mit schwerer Acidose. Sie wurde danach mit DOCA, NaCl, Insulin und einer zuckerfreien Diät behandelt, ohne Cortison. Es erfolgte eine langsame Überwechslung auf Cortison, 20mg tgl., das deutliche Besserung brachte. Sie entwickelte ein Hydramnion. Weil die 31jährige Patientin Primapara war, wegen des Hydramnions und der Schwierigkeit, die NNR-Insuffizienz und den Diabetes zu regulieren, wurde eine Sectio vorbereitet. Die kindlichen Herztöne sistierten vorher. Es wurde Cortison, Insulin und Glucose gegeben. Postoperativ traten keine Komplikationen auf. Das Kind war ein totgeborenes, schwer mazeriertes Mädchen, 4750g schwer, 57cm lang, 270 Tage alt. Die Lungen waren atelektatisch, Leber und Nebennieren vergrößert, die Langerhansschen Inseln hyperplasiert.

Patientin 7 hatte seit 3 Jahren eine NNR-Insuffizienz, Der Diabetes mellitus wurde im 5. Schwangerschaftsmonat diagnostiziert, als sie 25mg Cortison tgl. nahm und der Blutzuckerspiegel auf 510mg/100ml stieg. Subjektive Beschwerden bestanden nicht. Die Schwangerschaft verlief komplikationslos. Nach 266 Tagen erfolgte die Geburt eines lebenden Jungen von 3300g durch Zange. Die Plazenta wurde manuell geholt. Sofort danach hatte die Patientin einen Schock mit unmeßbarem Blutdruck. Sie hatte eine Uterusruptur mit Blutungen ins Parametrium. 7 Blutkonserven, Cortison i.m., Glucose- und Salz-Infusionen waren notwendig,

um die Patientin am Leben zu erhalten.

Patientin 8 hatte seit 2 Jahren eine NNR-Insuffizienz. Sie wurde mit Cortison und DOCA behandelt. Die Schwangerschaft verlief ohne Komplikationen bis auf ein Hydramnion. Nach 291 Tagen wurde durch Sectio ein lebendes Mädchen von 5100g entbunden, das übermäßig dick war, Ödeme und ein Vollmondgesicht hatte. Nach der Geburt war die Glucose-Toleranz-Kurve diabetisch. Bei der nächsten Schwangerschaft, 2 Jahre später, wurde die Cortisondosis im 6. Monat auf die Hälfte reduziert, weil vermutet wurde, daß das erste Kind "hypercorticoid" war. Darauf bekam die Mutter eine NNR-Krise, die mit hohen Dosen Cortison, Salz und Glucose behandelt wurde. Dies bewirkte eine diabetische Azidose, die Insulin erforderte und den Tod des Fetus zur Folge hatte. Erst 2 Wochen später wurde der Stoffwechsel der Patientin unter Kontrolle gebracht. Die Geburt wurde 2 Wochen später eingeleitet. Der mazerierte Fetus war 1420g schwer, nicht ganz 250 Tage alt. Die Glucose-Toleranz-Kurve war weiter diabetisch.

GRUPPE III:

Bei den 7 Patientinnen dieser Gruppe manifestierte sich die primäre NNR-Insuffizienz erstmals während der Schwangerschaft, und zwar 3 mal im 5. Monat, 1 mal im 3., 1 mal im 4., 1 mal im 7. und 1 mal im 8. Monat. Die ersten Anzeichen, wie Pigmentation, Gewichtsverlust und Schwäche waren jedesmal schon vor der Schwangerschaft vorhanden gewesen, bei Patientin 27 seit ihrer letzten Geburt. Sie hatte post partum einen Schock gehabt. Die Patientinnen 9 und 15 hatten ein Coma hypoglycämicum mit Blutzuckerwerten von 33mg/100ml, bzw. 13mg/100ml. Sonst hatten alle schweres Erbrechen, einen sehr niedrigen Blutdruck und waren unterernährt.

Sie wurden behandelt mit Glucose- und Salzinfusionen, DOCA oder einem anderen salzretinierenden Hormon, NaCl und Cortison. Patientin 15 bekam nur 150g Dextrose i.v. und kohlenhydratreiche Kost. Danach trat nur manchmal eine Besserung ein. Bei Patientin 27 wurde die Schwangerschaft im 4. Monat durch Hysterektomie abgebrochen wegen der schlechten Gesundheit. Trotz der erhöhten Steroiddosis, Glucose- und Salzinfusionen hatte sie nach der Operation eine akute NNR-Krise (Blutdruck 75/50) wegen unzureichender Kohlenhydratzufuhr. Sie starb ein Jahr später. Die Autopsie ergab Atrophie der NNR.

Bei Patientin 9 wurde die Schwangerschaft 6 Wochen früher durch Sectio beendet wegen großer Schwäche. Das 2050g schwere Kind war unreif; es starb 24 Stunden nach der Geburt an einer Kreislaufinsuffizienz. Die Autopsie ergab normal grosse Nebennieren.

Bei Patientin 15 wurden in der 30. Woche die Wehen eingeleitet wegen allgemeiner Schwäche. Das 1106g schwere Kind hatte nach 3 Tagen Erbrechen und Zyanose. Es starb am 5. Tag. Die Autopsie ergab, daß die NNR sehr schmal waren.

Bei den restlichen 4 Patientinnen wurde 2 mal eine Sectio durchgeführt und 2 mal mittels Beckenendzange entbunden. Außer bei Patientin 15, die auch vorher keine Steroide bekommen hatte, wurde vor der Geburt jedesmal Cortisonschutz gegeben.

Nur 2 Kinder waren lebensfähig. Das Kind von Patientin 13 war anencephal mit Spina bifida. Die Plazenta hatte sich vorzeitig gelöst. Das 2400g schwere Kind von Patientin 28 starb 24 Stunden nach der Geburt. Die Nebennieren waren 11g schwer (normal 2,8-11g). Die Mutter hatte im 7. Schwangerschaftsmonat Agranulozytose und einen Ikterus gehabt, der bis zur Geburt blieb.

Außer bei Patientin 27 (s.o.) trat nach der Geburt keine akute Krise ein. Die Patientinnen 15 und 28 hatten nach der Geburt hohes Fieber. Beide fühlten sich noch lange Zeit danach nicht sehr wohl. Patientin 13 war subfebril und hatte leichte Ödeme. Bei Patientin 14 trat nach Absetzen der Cortisontherapie eine Schwellung der Halsdrüsen ein, die mit Wiederbeginn der Therapie verschwand.

GRUPPE IV:

Beide Patientinnen waren bis zu ihrer Schwangerschaft gesund gewesen. Patientin 22 entwickelte in der 37. Woche Ödeme und Hochdruck, Patientin 23 hatte während der ganzen Schwangerschaft Erbrechen. Sie verlor 9 kg Gewicht. Beide wurden vaginal von gesunden, lebenden Kindern entbunden, Patientin 22 mit Zange. Sie hatte am 8. Tag post partum eine adrenale Krise mit Erbrechen, Schwäche und Schock. Dunkle Flecken erschienen auf der Haut. Nach NNR-Extrakt, Glucose- und Salzinfusionen trat Besserung ein. Auf grund der 17 KS-Ausscheidung und des Thorn-Testes wurde eine NNR-Insuffizienz diagnostiziert. Nach Substitution mit 3mg DOCA oral und 3g Salz tgl. besserte sich der Zustand.

Bei Patientin 23 wurde am 4. Tag post partum eine Tubenligatur gemacht. Danach fühlte sich die Patientin nicht mehr wohl. Pigmentation trat auf, Tachykardie, Schwäche, Erbrechen, Gewichtsverlust. 4 Monate nach der Geburt wurde eine NNR-Insuffizienz diagnostiziert. Nach einer Behandlung mit Salz und Injektionen von 1,5mg DOCA tgl. trat keine Besserung ein, sondern ein weiterer Gewichtsverlust von 17kg. Die 17 KS-Ausscheidung war 0,3mg. Danach bekam sie tgl. 2mg DOCA subcutan und 4g Salz. 3 Wochen später konnte sie in guter Gesundheit entlassen werden.

2. ÜBERBLICK ÜBER WEITERE 78 SCHWANGERSCHAFTEN BEI PRIMÄRER NNR-INSUFFIZIENZ

Bei PLOTZ (55) findet sich eine ausführliche Darstellung von Schwangerschaften bei primärer NNR-Insuffizienz, angefangen vom 1. Fall, der 1859 von DAVEY (15) beschrieben wurde. PLOTZ wertete die Berichte von 65 Frauen mit 72 Schwangerschaften aus. Dazu kamen 6 Frauen, bei denen die Krankheit im Wochenbett manifest wurde. Folgende Einteilung wurde unternommen:

Die Gruppe I umfaßt 18 Krankheitsfälle, bei denen keine hormonale Therapie durchgeführt wurde.
In der Gruppe II sind 17 Fälle zusammengefaßt, die mit NNR-Extrakten allein behandelt wurden.
Die Gruppe III enthält 37 Krankheitsfälle, bei denen NNR-Hormone, insbesondere Desoxycorticosteron, mit oder ohne gleichzeitige Anwendung von NNR-Extrakten therapeutisch angewandt wurden.

Hier soll eine kurze Zusammenfassung des Berichtes von PLOTZ und eine Wiedergabe der Tabellen gemacht werden. Das Literaturverzeichnis für die Fälle ist dem Bericht von PLOTZ (55) zu entnehmen.

(Die unterschiedliche Gesamtzahl in den Tabellen ist durch die teilweise unvollständige Darstellung des Verlaufs bedingt.)

Bei etwa 1/3 aller Fälle wurde die chronische NNR-Insuffizienz während der Schwangerschaft, bzw. im Puerperium manifest. Meist handelte es sich um die Aktivierung einer Nebennierentuberkulose. (siehe Tabelle 3)

TABELLE 3: Manifestation der NNR-Insuffizienz (55).

Gruppe	Manifestation vor der beobachteten Gravidität	Manifestation während der beobachteten Gravidität	Manifestation im Wochenbett	Zusammen
I	10	4	6	20
II	7	4	0	11
III	22	4	0	26
Zusammen	39	12	6	57

In der Frühschwangerschaft kam es meist zu einer Verschlechterung des Krankheitsbildes, während in der Spätschwangerschaft oft eine Besserung eintrat. (siehe Tabelle 4)

TABELLE 4: Der Einfluß der Schwangerschaft auf den Verlauf der Erkrankung (55).

Gruppe	Frühschwangerschaft				Spätschwangerschaft			
	Zahl	Verschlimmerung	unverändert	Besserung	Zahl	Verschlimmerung	unverändert	Besserung
I	14	13	1	0	11	1	1	9
II	11	11	0	0	9	0	3	6
III	31	25	6	0	24	0	9	15
Zusammen	56	49	7	0	44	1	13	30

Weitaus die größte Zahl der Frauen starb nach Beendigung der Gravidität im Wochenbett. (siehe Tabelle 5)

Eine Zunahme der Häufigkeit spontaner Fehlgeburten wurde bei der primären NNR-Insuffizienz nicht beobachtet. Die meisten Schwangerschaften wurden termingerecht ausgetragen. Wehenschwäche trat nur 3 mal auf.

TABELLE 5: Todesfälle bei NNR-Insuffizienz und Schwangerschaft (55).

Gruppe	Gesamtzahl	Gesamttodeszahl	Unentbunden gestorben	Tod nach Abort	Tod nach Interruptio	Tod unter der Geburt	Tod post partum
I	18	14	0	2	2	2	8
II	17	5	1	0	1	0	3
III	37	4	0	0	2	0	2
Zusammen	72	23	1	2	5	2	13

Aus der vorhergehenden Tabelle geht eindeutig die günstige Wirkung der Hormonbehandlung hervor. Unbehandelt (Gruppe I) starben die meisten Frauen.

Die künstliche Unterbrechung der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Die Spontangeburt oder die schonende Entbindung mit der Beckenendzange in Lokalanästhesie sind die Methoden der Wahl. (siehe Tabelle 6)

TABELLE 6: Geburtshilfliche Maßnahmen und Mortalität bei Schwangeren mit NNR-Insuffizienz (55).

Gruppe	Spontangeburt		Zange		Sectio		Fehlgeburt		Interruptio	
	Zahl	tot	Zahl	tot	Zahl	tot	Zahl	tot	Zahl	tot
I	10	8	2	1	1	1	2	2	2	2
II	13	3	0	0	0	0	0	0	3	2
III	21	1	4	0	3	1	1	0	7	2
Zusammen	44	12	6	1	4	2	3	2	12	6

Die meisten Kinder wurden lebend geboren. Das Durchschnittsgewicht der Neugeborenen (zwischen 2630 und 3700g) zeigte keinen Unterschied zu dem Durchschnittsgewicht von Neugeborenen gesunder Mütter.

3. DISKUSSION

a) DIE MORTALITÄT BEI SCHWANGERSCHAFT, KOMPLIZIERT DURCH PRIMÄRE NNR-INSUFFIZIENZ, FRÜHER UND HEUTE:

Nachdem NNR-Hormone synthetisch hergestellt werden und eine adäquate Substitution möglich ist, ist die Mortalität der primären NNR-Insuffizienz von 100% auf 5% abgesunken. Infolge der angestiegenen Lebenserwartung kommt es bei Frauen mit NNR-Insuffizienz viel häufiger zu einer Schwangerschaft (60). Früher war die Schwangerschaft bei NNR-Insuffizienz mit NNR-Krisen und hypoglykämischen Attacken verbunden. In den verschiedenen Zeitabschnitten ergab sich folgende Mortalität bei Schwangerschaft mit NNR-Insuffizienz: vor 1930 35%, von 1930 bis 1940 25%, von 1940 bis 1948 18%, von 1948 bis 1955 7%, von 1956 bis 1960 0% (14, 44, 50). PLOTZ (55) fand eine Mortalität von 78% ohne Substitution, von 29% mit NNR-Extrakten, von 18% nach der Einführung des Desoxycorticosterons, von 0% bei ausreichender Substitution mit Gluco- und Mineralcorticoiden (63).

b) BRINGT DIE 2. HÄLFTE DER SCHWANGERSCHAFT EINE BESSERUNG?

Die Gefahr der NNR-Krise während der Schwangerschaft ist am größten in den ersten Schwangerschaftsmonaten (60, 67). In den ersten 4 Monaten liegt auch in der normalen Schwangerschaft eine relative NNR-Insuffizienz vor (48). Die primäre NNR-Insuffizienz bessert sich im Laufe der Schwangerschaft (44, 48, 60, 63, 67). Das von der Plazenta sezernierte Progesteron bewirkt eine Na- und Wasserretention, wirkt dadurch also ähnlich wie die NNR-Hormone. Nach OSLER (50) und HUNT und McCONAHEY (29) tritt am Ende der Schwangerschaft auch ohne Therapie eine Besserung ein. Nach STÄHLER (63)

und McFARLANE und TRUELOVE (44) nimmt das Substitutionsbedürfnis ab. JORES (31a) weist aber darauf hin, daß die Möglichkeit einer NNR-Insuffizienz-Krise auch noch gegen Ende der Schwangerschaft besteht.

c) DIE HERKUNFT DER STEROIDE BEI NNR-INSUFFIZIENZ

Hier soll nochmals kurz zusammengefaßt werden, daß die fetalen NNR und die Plazenta offenbar keine wesentlichen Corticoidmengen produzieren (63, 67). Bei einer Patientin mit NNR-Insuffizienz, bei der die Therapie in der 34. Woche abgesetzt wurde, traten die Symptome wieder auf (32). Patientinnen mit NNR-Insuffizienz antworten auf ACTH-Injektionen nicht mit der entsprechenden Ausschüttung von Cortison (27). Während der Schwangerschaft war das Verlangen nach Salz weder verringert noch erhöht (13). Neugeborene haben eine zu geringe Corticoidausscheidung, um die Mutter substituieren zu können (34). Bei Hormonanalysen von Patientinnen mit NNR-Insuffizienz am Ende der Schwangerschaft wurde keine Spur von Aldosteron und nur geringe Werte von Plasma-Cortisol gefunden (6, 13, 67).

d) SECTIO, INTERRUPTIO

Die Sectio soll nach Möglichkeit vermieden werden, da sie einen ernsten Eingriff für die Patientin mit NNR-Insuffizienz darstellt. Die optimale Lösung ist die Geburt per vias naturales, die fast immer möglich ist. Wehen sollen möglichst nicht eingeleitet werden. Die Geburtsdauer soll verkürzt werden (44, 48, 55, 67).
Wie bei jeder Stress-Situation ist bei der Geburt die Cortisondosis zu erhöhen, während der Wehen, am Tag vor und nach der Geburt 100-200mg Cortison (29, 33, 45, 60, 63, 67).

Die Interruptio ist nicht nötig und kontraindiziert (48, 63, 67).

e) NEUGEBORENE VON MÜTTERN MIT NNR-INSUFFIZIENZ IM VERGLEICH ZU NEUGEBORENEN VON GESUNDEN MÜTTERN

Die Kinder von Müttern mit NNR-Insuffizienz sollen im Durchschnitt 13 Tage später und 500g leichter geboren werden (63). OSLER (50) untersuchte 20 Kinder von Müttern mit NNR-Insuffizienz. Sie wogen im Durchschnitt 497g weniger als entsprechende Kontrollkinder, die nach einem Durchschnitt von 287 Tagen geboren wurden. Die Gewichtsverteilungskurve der beiden Gruppen hat den gleichen Verlauf, nur verläuft sie für die Kinder von NNR-Insuffizienz-Kranken auf einem niedrigeren Gewichtsniveau.Die 20 Kinder wurden im Durchschnitt 13 Tage später geboren als Kontrollkinder mit dem gleichen Geburtsgewicht. Die Kurven haben den gleichen Verlauf, aber die Kurve von den Kindern von Müttern mit NNR-Insuffizienz hat ein höheres Niveau. Die Differenzen der Geburtsgewichte und der Schwangerschaftsdauer sind statistisch signifikant.

f) PRIMÄRE NNR-INSUFFIZIENZ IN KOMBINATION MIT DIABETES MELLITUS

Beim Diabetes mellitus besteht eine Hyperglykämie wegen des Insulinmangels, bei der primären NNR-Insuffizienz eine Hypoglykämie wegen zu geringer Glucocorticoidproduktion und damit zu geringer Gluconeogenese und Glykolyse. Wenn beide Krankheiten zusammen auftreten, heben sie sich nicht auf, z.B. sind NNR-Insuffizienz-Kranke sehr insulinsensitiv. Die Kranken müssen langsam an Cortison gewöhnt werden, während zur selben Zeit die Insulindosis erhöht wird. Kinder von

Müttern mit NNR-Insuffizienz wiegen durchschnittlich 500g weniger, Kinder von diabetischen Müttern 550g mehr als Kinder von gesunden Müttern. Wenn beide Krankheiten zusammenkommen, neigen die Kinder mehr zu hohem Geburtsgewicht. Patientinnen mit NNR-Insuffizienz und Diabetes mellitus sollen ungefähr wie diabetische Schwangere behandelt werden. Daraus ergibt sich, daß die fetale Größe mehr durch den mütterlichen Glucose-Spiegel als durch den Spiegel der NNR-Hormone bestimmt wird. Cushing-Patientinnen mit hohem NNR-Spiegel haben auch keine besonders großen Kinder. Außerdem passieren die mütterlichen NNR-Steroide nur in geringen Mengen die Plazenta (50, 51).

g) ADRENALEKTOMIE BEI TRÄCHTIGEN RATTEN

Die Ergebnisse einiger Versuche, die man mit trächtigen Ratten machte, sollen zusammengefaßt werden.

PLOTZ (55):
Trächtige Ratten, die in der 2. Schwangerschaftshälfte adrenalektomiert wurden, überlebten den Eingriff länger als solche, die in der 1. Hälfte operiert wurden.
Frühadrenalektomierte Ratten hatten die gleiche Lebensdauer wie nichtgravide, adrenalektomierte.
Bei den Frühadrenalektomierten kam es immer zu einer Unterbrechung der Gravidität, bei den spätadrenalektomierten nur einmal.
Die Tragzeiten von spätadrenalektomierten Ratten, deren Trinkwasser durch 0,9% NaCl-Lösung ersetzt wurde, waren normal, die Lebensfähigkeit der Jungen war auch normal. Wenn Wasser gegeben wurde, war die Lebensfähigkeit der Jungen herabgesetzt.
Die Jungen der spätadrenalektomierten Ratten hatten ein geringeres Körpergewicht. Die Trockengewichte der NNwaren erhöht.

OVERBEEK (52):
Weibliche Ratten wurden adrenalektomiert und durch subcutane Implantation von 10mg DOCA am Leben erhalten, Danach wurden die Tiere gedeckt. Die Fruchtbarkeit war vermindert. Lebende Junge wurden geboren, wenn auch weniger als normal und mit niedrigerem Geburtsgewicht.
Daraus ergibt sich, daß für den normalen Ablauf einer Schwangerschaft eine gute Funktion der NNR nicht wesentlich, aber doch wünschenswert ist.

B.IV. BERICHT ÜBER 4 PATIENTINNEN DER 1. MEDIZINISCHEN KLINIK, MÜNCHEN

1. FALLBERICHT

Status bei Aufnahme und Anamnese:
Die 26jährige Patientin wurde im Juni 1967 in die endokrinologische Abteilung der 1. Medizinischen Klinik in München überwiesen. In einem anderen Laboratorium waren vor 6 Monaten erhöhte Werte von 17 Ketosteroiden im Urin (159mg/Tag) gefunden worden.
Bei der Einweisung hatte sie eine Hypertrichose im Gesicht und an den Extremitäten. Akne oder Striae waren nicht vorhanden, die Brustentwicklung war normal. Oligomenorrhoe bestand seit 7 Jahren. Die letzte Periode war im März 1967 gewesen. Außer einem niedrigen Serum-Kaliumspiegel waren die Laborwerte normal (Serum-Ka=3,4mval/l). Der immunologische HCG-Test war positiv. Die gynäkologische Untersuchung ergab eine Schwangerschaft im 3. bis 4. Monat.

NNR-Funktionsprüfungen:
11 Hydroxycorticosteroide im Plasma normal (19ug%),
nach ACTH stiegen sie auf 49ug% nach 30 Minuten,
17 Hydroxycorticosteroide im Urin 3,0-5,4mg, normal,
Cortisol-Sekretion 23,7mg/Tag,
Corticosteron-Sekretion 7,2mg/Tag,
17 Ketosteroide im Urin 152-230mg/Tag,
nach Dexamethason (9mg in 3 Tagen) kein Abfall der 17 Ketosteroide (212mg/Tag),
Dehydroepiandrosteron 6,8mg, Etiocholanolon 13,0mg, Androsteron 5,6mg, Testosteronglukuronid 31,2mg im 24Stunden Urin.

Röntgenbefund:
Nach präsakraler Insufflation, kombiniert mit Tomographie und Arteriographie zeichnete sich ein Tumor am oberen Pol

der linken Niere ab.

Operation:
Die linke Nebenniere war normal in der Größe, an ihrem oberen Ende befand sich ein Tumor, 15cm im Durchmesser, eingekapselt und nicht mit dem umgebenden Gewebe verbunden. Er wurde vollständig entfernt.

Histologie:
Auf grund der Zellen mit pyknotischen Kernen und ausgedehnten Mitosen lautete die Diagnose Carcinom.

Weiterer Verlauf:
Der postoperative Verlauf war ohne Komplikationen. Nach Unterbrechung der Schwangerschaft wurde die Gegend des Tumors mit Kobalt bestrahlt. 17 Monate nach der Operation hatte die Patientin keine Symptome mehr. 17 Hydroxycorticosteroide und 17 Ketosteroide im Urin waren normal.

Epikrise:
Über eine 26jährige Frau wurde berichtet, die schwanger wurde trotz des Bestehens eines hormonproduzierenden Tumors. Die Exkretion von Testosteronglukuronid, Dehydroepiandrosteron, Etiocholanolon und Androsteron war beträchtlich erhöht. Die androgenen Steroide, die vom Tumor ausgeschieden wurden, waren jedoch nicht ausreichend, um die Gonadotropin-Sekretion der Hypophyse ganz zu unterdrücken.

2. FALLBERICHT

Status bei Aufnahme:
Die 25jährige Patientin kollabierte am 31. 1. 1970 bei der Arbeit. Sie erbrach dabei mehrmals. Trotz Einnahme von 2 mal 5mg Ketocort verschlechterte sich der Zustand. Sie hatte eine Ohnmacht. Eine NaCl-Infusion wurde angelegt und 80mg Urbason injiziert. Danach erfolgte die Einweisung in die 1. Medizinische Klinik.

Anamnese:
Im November 1958 war eine beidseitige NNR-Hyperplasie festgestellt worden. Im Januar 59 bildete sich ein typisches Cushing-Syndrom aus. Im Juni 59 wurde die linke Nebenniere total reseziert, im August 59 die rechte subtotal (bis auf 1/10). Die Patientin wurde nicht substituiert.
Seit einigen Wochen hatte sie tagsüber Zittern, Schwitzen, Übelkeit, Schwächegefühl, Zunahme der Pigmentation. Sie hatte einen anstrengenden Dienst zu versehen.
Die Menses waren immer unregelmäßig gewesen.

Befund:
Die Patientin hatte eine gleichmäßige abnorme Pigmentation. Puls 60/min, Blutdruck 120/80.

Diagnose:
NNR-Insuffizienz nach subtotaler Adrenalektomie. Graviditas mens III.

Klinische Daten:
Hb 14,2, Leukozyten 8990, Serum: Na 132, K 4,3, HCO_3 22mval/l BKS, Blutbild, Elektrolyte, Transaminasen, Ca im Serum, Blutzucker und EKG normal.

Therapie und Verlauf:
Die Patientin wurde substituiert mit tgl. 25mg Hydrocortison und einer Tablette Florinef. Nach einer Woche konnte sie in

ausgezeichnetem Allgemeinzustand entlassen werden.

Epikrise:
Die akute NNR-Krise 12 Jahre nach der Adrenalektomie hatte wahrscheinlich die Schwangerschaft, vielleicht aber auch zusätzlich ein Infekt oder die erhebliche körperliche Belastung, der die Patientin in der letzten Zeit ausgesetzt war, bewirkt. Die sofort mit Gluko- und Mineralcorticoiden begonnene Therapie, unterstützt durch NaCl- und Glukose-Infusionen, und die Dauersubstitution mit tgl. 25mg Hydrocortison und einer Tablette Florinef bewirkten die volle Genesung. Die Patientin ist über die in Notfällen durchzuführende Therapie informiert und trägt den Steroidpass und die zur parenteralen Substitution notwendigen Präparate (Solu-Decortin H, Cortiron) bei sich.

Schwangerschaftsverlauf und Geburt:
Außer Ödemen bestanden keine Schwangerschaftskomplikationen. Bei Beginn der Wehen wurden 25mg Solu-Decortin H i.m. gegeben. Wegen Wehenstillstandes wurde eine Sectio ausgeführt. Während der Operation wurde Solu-Decortin H infundiert. Am 1. und 2. Tag post partum wurden je 37,5mg Solu-Decortin und 5mg Cortiron i.m. gegeben, ab 3. Tag 25mg Hydrocortison und 0,1mg Fludrocortison tgl.Jeden Tag wurden 3 Liter Flüssigkeit in Form von Glukose- und NaCl-Infusionen zugeführt. Die Patientin wurde ablaktiert.

Kind:
Mädchen, Gewicht 3370g, Länge 52cm.
Das Kind bekam 8 Tage lang tgl. 150ml 5% Glukose- und 175ml physiologische NaCl-Lösung.
Die 11 Hydroxycorticoide im Nabelschnurblut des Kindes waren 7,4 Mikrogramm/100ml (normal ist das 2 bis 3fache).
Das spricht eindeutig für eine NNR-Insuffizienz des Kindes.

3. FALLBERICHT

Status bei Aufnahme:
Die 24jährige Patientin kam 1958 wegen allgemeiner Schwäche und Hinfälligkeit zur Aufnahme. Sie hatte starke Kollapsneigung. Sie hatte eine auffällige Hautpigmentation, besonders die dem Licht ausgesetzten Hautpartien waren dunkelbraun verfärbt, außerdem die Hautfalten der Innenhand und die Mundschleimhaut. Die sekundäre Behaarung war spärlich. Es bestand eine erhöhte Reizbarkeit.

Anamnese:
Im Alter von 2 Jahren war ein NNR-Tumor links entfernt worden, der ein adrenogenitales Syndrom verursacht hatte. Nach der Operation erholte sich das Kind nicht mehr so recht. Es ermüdete schon bei geringster Anstrengung. Es fiel eine leichte psychische Reizbarkeit auf.
Die folgenden 18 Jahre waren dann relativ beschwerdefrei. 1954 brach die Patientin bei der Arbeit zusammen. Nach einem kräftigen Essen erholte sie sich. Von da an nahm sie regelmäßig Tabletten.

Befund:
Gewicht 43kg, Größe 162cm, Blutdruck 70/50. Das Herz war schlank und tropfenförmig. Das EKG zeigte periphere Niederspannung. Im Bereich der NNR waren keine Verkalkungen. Die Pigmentation war auffällig.

Laborbefunde:
Ery 3700, Hb 75%,
Na 145mval/l, K 6,6mval, Cl110mval, HCO_3 15mval im Serum, im Urin Na 102mval, K 5,3mval, Cl 106mval/l.
Nüchternblutzucker 62mg%, nach Zuckerbelastung 104mg%, 107mg%, 67mg%, 53mg%.
Grundumsatz -6%,
beim 4 Stunden-Test Abfall der Eosinophilen um 20%, beim

48 Stunden-Test Abfall um 12,5%.
17 Ketosteroide 2,5mg/Tag, unveresterte 17 Hydroxysteroide 330mg/Tag. 8 Stunden nach dem ACTH-Test Anstieg der 17 Ketosteroide um weniger als 2mg im Urin.

Diagnose:
Morbus Addison nach der Entfernung eines NNR-Tumors.

Therapie und weiterer Verlauf:
Über die Therapie sind keine genauen Angaben mehr vorhanden, außer daß sie Spritzen und Tabletten bekam.
Während ihrer ersten Schwangerschaft 1962-63 trat im 3. Monat eine Verschlechterung ein. Mit Vakuumextraktion wurde sie von einem Jungen entbunden, den sie voll stillte. Nach der Geburt verschlechterte sich der Zustand wieder.

Am 31. 8. 1964 erfolgte wieder eine Einweisung wegen starken Durchfalls, Erbrechen, Schwindel und Zittern am ganzen Körper. Sie war im 8. Schwangerschaftsmonat. Nach einer Infusion mit 25mg Solu-Decortin H erfolgte Besserung. Sie nahm danach tgl. 30mg Hydrocortison und 1 Tablette Florinef.

Schwangerschaftsverlauf:
In den letzten Monaten der Schwangerschaft hatte die Patientin Albuminurie und Ödeme.

Geburt:
Am Tag der Geburt (29. 9. 1964) erhielt sie 100mg Solu-Decortin H und 10 mg DOCA i.m. über den Tag verteilt. Es wurde eine Vakuumextraktion gemacht. Die Geburt und der postpartale Verlauf waren komplikationslos. Sie stillte ihr Kind.

Kind:
Ein gesundes Mädchen, 283Tage alt, Gewicht 2730g, Länge 47cm.

Weiterer Verlauf:
Am 9. 4. 1966 wurde sie erneut stationär aufgenommen wegen einer NNR-Krise infolge eines Harnwegsinfektes. Nach 25mg

Solu-Decortin H und 5mg Cortiron i.m. und 2 Litern NaCl- und Glucose-Lösung erfolgte rasche Besserung. Dauersubstitution: 25mg Hydrocortison und 1 Tablette Florinef tgl. Sie erhielt Chloramphenicol.

Am 19. 5. 1966 hatte sie einen erneuten pyelonephritischen Schub mit drohender Dekompensation.
Dann war 3 Jahre lang das Allgemeinbefinden normal.

Am 28. 4. 1969 hatte sie einen Kollaps nach einem Sonnenbad und unregelmäßiger Einnahme ihrer Substitution. Der Blutdruck war 90/40. Nach Solu-Decortin H und Cortiron i.m. erfolgte rasche Besserung.

Am 27. 7. 1969 wurde sie erneut stationär aufgenommen wegen einer drohenden Addison-Krise. Vorausgegangen war eine längere Sonnenbestrahlung. Sie bekam 2 mal 12,5mg Solu-Decortin H und 2 mal 5mg Cortiron. Statt Florinef bekam sie jetzt Cortiron-Depot alle 3 Wochen 50mg.

Am 27. 11. 1969 hatte sie wieder eine drohende Krise nach einem grippalen Infekt. Sie bekam Chloramphenicol, 10mg Solu-Decortin H und 5mg Cortiron i.m., 500ml 5% Glucose- und 500ml 0,9% NaCl-Lösung.

Vom 18. 12. 1969 bis 9.1. 1970 lag sie wieder stationär wegen einer drohenden NNR-Krise bei einem grippalen Infekt. Nach Totocillin, NaCl- und Glucose-Infusionen, Solu-Decortin H und Cortiron i.m. trat Besserung ein. Die Dauersubstitution war 30mg Hydrocortison und 1 Tablette Florinef tgl., wegen der Neigung zu Hypokaliämien außerdem 2 mal tgl. eine Kalium-Effervette.

Am 10. 7. 1970 wurde sie erneut wegen einer drohenden Krise eingewiesen. Sie hatte massive Diarrhoen, Hypermenorrhoe. Besserung trat ein nach 25mg Solu-Decortin H und 5mg Cortiron i.m. Die Dauersubstitution betrug 30mg Hydrocortison

und 0,1mg Fludrocortison tgl.

Am 3. 3. 1971 wurde sie aufgenommen wegen Oberbauchbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen. Nach 1500ml NaCl-Lösung, 2 mal 12,5mg Solu-Decortin H und 5mg Cor tiron i.m. erfolgte Besserung. Die Dauersubstitution war 25mg Hydrocortison und 1 Tablette Florinef.
Eine Eisenmangelanämie wurde festgestellt (Hb 10,8, Serum-Eisen 27ug%). Mit Resoferix und Ferrlecit i.m. wurde sie gebessert.

Vom 5. 5. bis 17. 5. 1971 lag die Patientin wieder stationär. Seit der letzten stationären Behandlung hatte sie zunehmende Schwäche und Müdigkeit, außerdem Schmerzen in der linken Brust. Es lag keine Hormonuntersubstitution vor (K = 4,2mval, Na 135mval im Serum, Blutdruck 120/75). Im Bereich des oberen Quadranten der linken Mamma wurden mehrere erbsgroße, druckschmerzhafte Knoten getastet. Die Mammographie ergab: Mastopathia cystica. Die druckschmerzhaften Knoten sind inzwischen spontan verschwunden; es wurde deshalb keine Probeexzision gemacht. Die rechte Mamma war ohne Befund. Die Eisenmangelanämie hatte sich gebessert (Hb 15,8, Ery 5.70, Serum-Eisen 163ug%).

Die Patientin wird weiter beobachtet.

4. FALLBERICHT

Status bei Aufnahme und Anamnese:
Die 23jährige Patientin suchte am 10. 5. 1963 das Krankenhaus in Garmisch auf, weil sie sich durch eine zunehmende Behaarung des Gesichtes (vor allem am Kinn), des Halses, der Brust und des Bauches gestört fühlte. Dies hatte jedoch schon in ihrem 16. bis 17. Lebensjahr begonnen. Ausserdem hatte sie "schon immer" eine etwas zu tiefe Stimme, keine Mammae und eine Clitorishypertrophie gehabt. Ferner klagte sie über Nervosität, starkes Schwitzen, besonders an den Handinnenflächen, und über vereinzelt auftretende Durchfälle. Sie hatte keine Gewichtsabnahme und keinen Haarausfall.
Die Menarche war mit 19 Jahren gewesen. Der Zyklus war anfangs unregelmäßig, in den letzten Jahren aber regelmäßig gewesen. Die Patientin hatte manchmal jodhaltiges Salz verwendet.
Die Mutter war strumektomiert, die Urgroßmutter hatte eine Struma gehabt.

Befund:
Die Schambehaarung war männlich, die Haut feucht. Die Schilddrüse war gering vergrößert. Es bestand eine Clitorishypertrophie.

Endokrinologische Werte:
17 Ketosteroidausscheidung 30mg/Tag, nach 25 I.E. ACTH 109mg, nach Dexamethason 9,02mg/Tag.
Die 17 Hydroxycorticosteroide wurden nach ACTH nicht vermehrt ausgeschieden. Der Thorn-Test war positiv.
Die Jodaktivität war deutlich gesteigert, die Speicherungswerte stark erhöht, 82%, der Gehalt im Serum war nach 48 Stunden 0,5%/l.

Röntgenbefunde:
Die Sella turcica war normal konfiguriert. Am Handgelenk waren keine Osteolysen.
Das Röntgenbild des Retropneumoperitoneums ergab eine regelrechte Konfiguration der rechten Nebenniere, die linke war etwas plump,aber nicht vergrößert. Lateral und ventral der linken Nebenniere befand sich ein Schatten, der nicht näher definiert werden konnte, vielleicht eine Gewebsvermehrung, die der linken Nebenniere aufsaß. Sonst waren alle Befunde normal.

Diagnose:
Ein NNR-Tumor konnte auf grund des Röntgenbefundes und des ACTH- und Dexamethason-Testes ausgeschlossen werden. Deshalb lautete die Diagnose: postpubertales adrenogenitales Syndrom mit NNR-Überproduktion, vorwiegend von Androgenen. Außerdem bestand eine manifeste Hyperthyreose auf grund der gesteigerten Jodaktivität und der erhöhten Speicherungswerte.

Therapie:
Die Patientin bekam tgl. 5mg STC 407 (6-Dehydro-16-Methylenhydrocortison). Dieses Präparat besitzt zwar die Hemmwirkung auf den Hypophysenvorderlappen, dagegen Nebenwirkungen, wie sie sonst bei Glukocorticoiden zu befürchten sind, nicht.

C. SCHLUSSFOLGERUNGEN

I. CUSHING-SYNDROM

Therapie:
Auf grund der beschriebenen 30 Patientinnen mit Cushing-Syndrom, von denen 29 adrenalektomiert wurden und bei allen außer dreien eine Heilung eintrat, scheint die beste Therapie die bilaterale, totale Adrenalektomie zu sein. Es versteht sich, daß bei einseitigen NNR-Tumoren eine unilaterale Adrenalektomie durchgeführt wird. Eine totale ist einer subtotalen vorzuziehen, weil die NNR-Reste während der Schwangerschaft so stimuliert werden können, daß das Cushing-Syndrom wieder auftreten kann (19). Eine Bestrahlung der Hypophyse ist uneffektiv. Seit kurzem wird allerdings die Nebenniere wieder bestrahlt (49).

Substitution:
Als Substitution nach bilateraler, totaler Adrenalektomie ergibt sich aus der beschriebenen Literatur 3 mal tgl. 12,5mg Cortison oral und als salzretinierendes Hormon tgl. 0,25-0,5mg 9a-Fluorohydrocortison oder tgl. 1-5mg DOCA i.m. Selbstverständlich sind dies nur Richtwerte, jede adrenalektomierte Patientin muß individuell auf eine bestimmte Substitutionsdosis eingestellt werden, so daß sich weder Insuffizienzerscheinungen, noch die durch Cortisonüberdosierung bekannten Nebenwirkungen einstellen. Bei unilateraler Adrenalektomie ist meistens keine Substitution notwendig.

Schwangerschaft nach Adrenalektomie:
Bei den Patientinnen, von denen ein großer Teil amenorrhoeisch oder steril war oder unregelmäßige Menses hatte, stellten sich kurz nach der Adrenalektomie normale Menses ein und ziemlich bald eine Schwangerschaft. Es ergaben sich nicht mehr Komplikationen als sonst während einer Schwan-

gerschaft. Die Substitution mußte nicht erhöht werden. Nach PAALMAN (53) ist die Beobachtung des Kreislaufs während der Schwangerschaft wichtig. Häufigere und sorgfältigere Schwangerschaftsuntersuchungen, z.B. Elektrolytkontrollen sollten bei diesen Patientinnen durchgeführt werden.

Geburt:
Daß bei den 36 beschriebenen Geburten nur 6 mal eine Sectio notwendig wurde, weist darauf hin, daß der Zustand nach Adrenalektomie an sich keine Indikation zur Sectio darstellt. Nach PALMRICH (54) ist es günstiger, eine Sectio durchzuführen, da bei dieser die Elektrolytkontrollen leichter durchgeführt werden können. WORNER et al.(79) schlagen vor, nur dann eine Sectio zu machen, wenn die Patientin schon vorher in kleinen Stress-Situationen sehr anfällig war und vielleicht noch Primapara ist.

Medikation während der Wehen und nach der Geburt:
Nach PAALMAN (53) muß die Patientin vor den Wehen und der Geburt geschützt werden durch Hydrocortison alle 4 Stunden. Bei fast allen untersuchten Patientinnen wurde während der Wehen oder, wenn eine Sectio geplant war, schon 2 Tage vorher zusätzliches Cortison gegeben. Daraus ergibt sich, daß während der Wehen und noch am ersten Tag post partum alle 4 Stunden 50mg Hydrocortison i.m. gegeben werden soll. Bei der Sectio sollte man 2 Tage vorher beginnen. PAALMAN (53) schreibt vor, bei der Entbindung wenig Analgetica zu geben, damit eventuelle Symptome einer NNR-Insuffizienz nicht mit denen der Analgetica verwechselt werden können. Da das Wochenbett komplikationslos ist, soll man schnell zur Ausgangssubstitution zurückkehren. Eine akute NNR-Krise während der Wehen oder im Puerperium kann erfolgreich mit Hydrocortison i.v. behandelt werden (8, 29, 41, 79).

Mißbildungen der Kinder:
Die Kinder der untersuchten Patientinnen waren alle normal. Nur bei den Totgeburten der Fälle 4 und 5 wurden bei der Autopsie mißgebildete Nebennieren gefunden. Die Behauptungen, daß nach Corticosteroidtherapie in der frühen Schwangerschaft bei den Neugeborenen Gaumenspalten und andere Mißbildungen auftreten, sind oft genug widerlegt worden (4, 11, 16, 40). Sie waren auf ganz wenige Fälle begründet.

Adrenalektomie während der Schwangerschaft:
Nach den 3 Adrenalektomien, die in der frühen Schwangerschaft ausgeführt wurden, kamen gesunde Kinder zur Welt. Deswegen ist es richtiger, noch zu adrenalektomieren, wenn das Cushing-Syndrom in der frühen Schwangerschaft festgestellt wird. Bei den Schwangerschaften, die bis zum Ende ohne Behandlung des Cushing-Syndrom ausgetragen wurden, haben die Feten doch erheblichen Schaden genommen, wie durch die entsprechenden Fälle gezeigt wurde. Es kamen Totgeburten vor, einige Kinder starben kurz nach der Geburt. Der Hochdruck, der fast immer beim Cushing-Syndrom vorhanden ist, soll die größte Gefahr für den Fetus sein (16, 29).

NNR-Carcinome:
Wenn das Cushing-Syndrom durch ein NNR-Carcinom hervorgerufen ist, ist die Prognose ziemlich schlecht (57). Von den 4 Carcinom-Patientinnen, die beschrieben wurden, starben 2. Die Carcinome zeigten große Rezidivneigung, besonders während der Schwangerschaft.

II. KONGENITALES UND POSTNATALES AGS

Therapie:
Auf grund der 21 beschrieben Fälle mit kongenitalem und postnatalem AGS ergibt sich, daß die beste Therapie die Substitution mit Corticosteroiden ist. Eine Adrenalekto-

mie ist bei dem durch Hyperplasie bedingten AGS wirkungslos, da sie den eigentlichen Defekt, das Fehlen der Cortisolsynthese, nicht behebt. Wenn sich das AGS zwischen dem 3. und 5. Fetalmonat entwickelt hat, resultieren starke Mißbildungen der äußeren Genitalien, die operativ verbessert werden müssen. Wichtig ist die frühe Diagnostizierung und Behandlung. Diese bewirkt zwar eine Feminisierung und ein normales Funktionieren der Ovarien, kann aber nicht den männlichen Knochenbau und die männliche Verteilung der Muskulatur rückgängig machen.
Die Dosierung der Corticosteroidbehandlung soll sich nach der Ausscheidung der 17 KS richten. Es ergeben sich große individuelle Unterschiede. In den beschriebenen Fällen wurde 37,5-75mg Cortison tgl. gegeben, 7,5-15mg Prednison oder 0,5-1,0mg Dexamethason. Um einen raschen Effekt zu erzielen, empfiehlt es sich, die Anfangsdosis höher zu wählen, z.B. 100mg Cortison i.m. tgl. Bei Stress, operativen Eingriffen und Infektionen soll die Dosis erhöht werden. Schwangerschaft an sich ist keine Indikation zur Erhöhung.

Schwangerschaft und Geburt:
Bei den vorher meist amenorrhoeischen oder zumindest sterilen Patientinnen trat die Schwangerschaft schnell ein. Komplikationen entstanden nicht mehr als bei einer normalen Schwangerschaft. Die Steroidtherapie muß weder abgebrochen werden, da Cortison keinen teratogenen Einfluß hat, noch muß die Dosis erhöht werden, wenn die 17 KS-Ausscheidung normal ist.
Eine Sectio ist indiziert, wenn das Becken android , die Vagina eng und der Damm hart sind. Vor, während und nach der Entbindung sollte zusätzliches Cortison gegeben werden.

Kinder:
Bei den Kindern sind keine Mißbildungen der äußeren Genitalien zu erwarten. Eine Mutter mit kongenitalem AGS hat nur

eine Chance von 1:100 bis 1:200, ein affiziertes Kind zu gebären.Die Steroidtherapie der Mutter schadet dem Kind nicht. Es wurden keine NNR-Krisen bei den Neugeborenen festgestellt.

III. PRIMÄRE NNR-INSUFFIZIENZ

Auf grund der beschriebenen Fälle ergeben sich folgende Richtlinien für die Beratung und die Behandlung der primären NNR-Insuffizienz, kompliziert durch Schwangerschaft:

Frauen mit primärer NNR-Insuffizienz können und dürfen konziperen, wenn sie ausreichend substitutiert sind. Die Testung der Substitutionshöhe erfolgt am subjektiven Befinden. Die Frühschwangerschaft erfordert 25-50mg Glucocorticoide tgl., zusätzlich DOCA und NaCl, die Spätschwangerschaft nur noch 12-25mg, evtl. ohne zusätzliches Mineralcorticoid. Häufige Kontrollen (Elektrolyte, Blutdruck, Blutzucker, Gewicht), besonders im 1. Trimester, sind wichtig (63, 50).
Die primäre NNR-Insuffizienz ist keine Indikation für eine Interruptio, diese ist sogar kontraindiziert (48, 50, 63).

Die Wehen sollen nicht vorzeitig eingeleitet werden. Spontane Wehen können bis einige Zeit nach dem Termin abgewartet werden. Die Geburtseinleitung soll konservativ sein. Meist ist eine Geburt per vias naturales möglich. Die Sectio ist ein ernster Eingriff (44, 48, 50, 55, 63, 67).
Während der Wehen, am Tag vorher und nachher, soll die Cortisondosis auf ungefähr 200mg tgl. erhöht werden, in mehrere Portionen aufgeteilt. Im Laufe der 1. Woche soll die erhöhte Cortisondosis allmählich bis zur Erhaltungsdosis reduziert werden (29, 33, 45, 50, 60, 63).
Schmerzstillende und sedierende Mittel, vor allem Morphium, werden von Patienten mit NNR-Insuffizienz schlecht vertragen

(33, 67).
Es ist keine Hormonbehandlung des Neugeborenen notwendig (50). Die Kinder sind ohne Mißbildungen.

D. ZUSAMMENFASSUNG

I. CUSHING-SYNDROM

Es wurden 30 Patientinnen mit Cushing-Syndrom beschrieben. 18 Patientinnen wurden vor der Konzeption adrenalektomiert, eine vorher mit Erfolg bestrahlt (Gruppe I), 3 Patientinnen wurden während der Schwangerschaft adrenalektomiert (Gruppe II), bei 5 manifestierte sich das Cushing-Syndrom während oder nach einer Schwangerschaft (Gruppe III), bei 3 erfolgte Konzeption und Geburt bei unbehandeltem Cushing-Syndrom (Gruppe IV).

29 Patientinnen wurden adrenalektomiert, eine mit Erfolg bestrahlt. 13 mal wurde eine bilaterale, totale und 7 mal eine subtotale Adrenalektomie wegen NNR-Hyperplasie, 9 mal eine unilaterale durchgeführt, davon 5 mal wegen eines NNR-Adenoms und 4 mal wegen eines Carcinoms. Außer bei 3 Patientinnen, davon 2 mit Carcinom, trat bei allen nach der Adrenalektomie eine Heilung ein.

Als Substitution wurden meistens Cortison oder Hydrocortison in Dosen von 20-50mg tgl. gegeben, dazu 9a-Fluorohydrocortison, DOCA oder NaCl, nach subtotaler oder unilateraler Adrenalektomie weniger bis gar keine Substitution.

Die Schwangerschaft erfolgte ziemlich schnell nach der Adrenalektomie (die meisten Patientinnen waren vorher amenorrhoeisch oder steril gewesen). Die Komplikationen während der Schwangerschaft waren bei Gruppe I und II sehr gering, bis auf 2 Patientinnen, die eine Prä-Eklampsie entwickelten, und eine, die eine Lues bekam. In der Gruppe III entwickelte sich das Cushing-Syndrom bei 4 Patientinnen während der Schwangerschaft; die Komplikationen waren viel größer, bei Gruppe IV ebenso.

Die Geburtsarten waren folgende: 22 mal eine Spontangeburt, 2 mal eine Beckenendzange und 6 mal eine Sectio. Ein Kind aus Gruppe I starb kurz nach der Geburt. In Gruppe I kamen

außerdem noch 2 Aborte und eine Schwangerschaft, die im 3. Monat beendet wurde, vor. In Gruppe III und IV kamen je 2 Totgeburten und eine Lebendgeburt, die nur einige Stunden überlebte vor.
Bei den Kindern der substituierten Mütter kamen keine Mißbildungen vor. Aus Gruppe III und IV wurde je eine Totgeburt untersucht. Die Nebennieren waren mißgebildet.
Bei den substituierten Patientinnen wurde die Cortisondosis vor der Geburt erhöht, nach der Geburt kehrte man ziemlich schnell zur Ausgangssubstitution zurück.
Akute NNR-Krisen nach der Geburt wurden erfolgreich mit Hydrocortison i.v. behandelt.

Als Schlußfolgerung der beschriebenen Fälle ergibt sich, daß beim Cushing-Syndrom die beste Therapie die bilaterale, totale Adrenalektomie mit anschließender Substitution ist (bei Tumoren die unilaterale). Die Symptome verschwinden danach, die Patientinnen können ein normales Leben führen und ohne Schwierigkeiten Kinder bekommen.
Neuerdings werden beim Cushing-Syndrom die Nebennieren bestrahlt (49).

II. KONGENITALES UND POSTNATALES AGS

Es wurden 11 Patientinnen mit kongenitalem und 10 mit postnatalem AGS beschrieben.
Bis auf eine Patientin waren alle vor der Behandlung steril. 8 mal bestand ein Sinus urogenitalis, 4 mal war keine vaginale Öffnung vorhanden. Außer 2 Patientinnen hatten alle eine männliche Erscheinung. 9 mal wurden Vulvakorrekturen vorgenommen.
Bei 4 Patientinnen wurde eine unilaterale oder subtotale Adrenalektomie vorgenommen, die bei dreien keine Besserung brachte, bei einer zur Schwangerschaft führte.

20 mal wurden Corticosteroide gegeben. Eine Patientin wurde schwanger nach Gaben von Sexualhormonen. Eine Patientin wurde nur 2 Monate lang substituiert; sie wurde schwanger, als die Therapie schon 20 Monate abgebrochen war. Patientin 13 wurde schwanger ohne Cortisonbehandlung. Sie begann die Therapie erst in der 14. Woche. Eine Patientin wurde nach partieller Adrenalektomie schwanger, sie begann die Cortisontherapie einige Jahre später.
Nach Behandlungsbeginn trat rasch Feminisierung ein, ovulatorische Menses und die Schwangerschaft nach wenigen Monaten. Die Schwangerschaft verlief ohne besondere Komplikationen. 2 Patientinnen hatten eine Tubenschwangerschaft; bei den 5 Aborten, die vorkamen, wurde vermutet, daß sie durch zu hohe Androgenproduktion bewirkt wurden.
12 mal wurde eine Sectio durchgeführt wegen der Trägheit des Beckens und der Enge der Vagina, 6 mal wurde spontan entbunden und 4 mal wurde die Beckenendzange angewandt.
Nur 2 mal war ausdrücklich beschrieben, daß bei der Geburt kein Cortisonschutz gegeben wurde. Sonst wurde eine erhöhte Cortisondosis gegeben.
Die Kinder waren alle gesund und ohne Mißbildungen. 15 Kinder waren weiblich, 6 männlich.
Bei 6 Fällen wurde nach der Geburt die Steroidtherapie abgebrochen, in einem Fall schon vorher. 4 mal blieben die Menses normal.

III. PRIMÄRE NNR-INSUFFIZIENZ

Es wurden 29 Fälle von primärer NNR-Insuffizienz und Schwangerschaft beschrieben (1.) und ein Überblick über weitere 78 Fälle gegeben (2.).
1. Bei 17 Krankheitsfällen trat die Schwangerschaft nach Behandlung der NNR-Insuffizienz auf (Gruppe I). 3 Patientinnen hatten sowohl die NNR-Insuffizienz als auch Diabetes melli-

tus (Gruppe II). Bei 7 Fällen manifestierte sich die NNR-Insuffizienz während der Schwangerschaft (Gruppe III), bei 2 Fällen im Wochenbett (Gruppe IV).

Gruppe I:

Die günstigsten Ergebnisse traten bei dieser Gruppe auf. Dort waren die geringsten Komplikationen in der Frühschwangerschaft, im Puerperium gar keine. Die Kinder waren alle, bis auf eine Frühgeburt,gesund. Eine Patientin hatte einen Abort, bei einer wurde die Schwangerschaft in der 7. Woche abgebrochen. Sie hatte danach eine akute NNR-Krise. 2 Patientinnen starben im Laufe des nächsten Jahres nach NNR-krisen im Koma.

Gruppe II:

Bei dieser Gruppe gab es zahlreiche Komplikationen während der Schwangerschaft (NNR-Krisen, Hyperglykämien, Azidosen) wegen der Schwierigkeit, die NNR-Insuffizienz und den Diabetes einzustellen und Cortison und Insulin aufeinander abzustimmen. 2 mal entwickelte sich ein Hydramnion. Von den 4 Kindern waren 2 tot, eins sah aus wie das Kind einer diabetischen Mutter. Eine Patientin hatte nach der Geburt eine akute NNR-Krise.

Gruppe III:

Von den 7 Patientinnen dieser Gruppe erholten sich 4 nicht ganz von der Krise, mit der sich die NNR-Insuffizienz während der Schwangerschaft manifestiert hatte. Bei einer mußte die Schwangerschaft sofort, bei 3 anderen einige Wochen vor dem Termin abgebrochen werden. 4 Kinder starben kurz nach der Geburt. Eins war anencephal mit Spina bifida. Eine Patientin hatte eine akute NNR-Krise, 2 hohes Fieber nach der Geburt. Eine starb ein Jahr später.

Gruppe IV:

Bei den beiden Patientinnen traten die ersten Anzeichen der NNR-Insuffizienz während der Schwangerschaft ein. Im Puerperium wurde sie nach einer akuten Krise manifest. Außer einer Patientin, die nur mit Dextrose-Lösungen behandelt

wurde, erhielten alle Patientinnen der 4 Gruppen NNR-Steroide oder NNR-Extrakt. Die Kinder hatten keine Mißbildungen. Die Ursache der NNR-Insuffizienz war 3 mal eine Tuberkulose, bei 2 weiteren Fällen wurde eine angenommen.

2. An hand dieser Fälle sollte gezeigt werden, daß sich in der Frühschwangerschaft der Zustand bei der primären NNR-Insuffizienz meistens verschlechtert, in der Spätschwangerschaft bessert. Die wenigsten Todesfälle traten nach Behandlung mit NNR-Steroiden auf, die meisten ohne Behandlung.

Es folgt, daß eine Schwangerschaft bei primärer NNR-Insuffizienz bei entsprechender Corticosteroidsubstitution und dauernden Beobachtungen kein allzu großes Risiko mehr bedeutet.

ANHANG

1. TABELLEN

In den Tabellen benutzte Abkürzungen:

Ak.	= Akne
Am.	= Amenorrhoe
d.	= der, die, das
Dexa.	= Dexamethason
Erbr.	= Erbrechen
FF	= Fluorohydrocortison
Grav.	= Schwangerschaft
Gew.A.	= Gewichtsabnahme
Gew.Z.	= Gewichtszunahme
G.T.K.	= Glucose-Toleranz-Kurve
Hir.	= Hirsutismus
Jhr.	= Jahr,e
li.	= links
Me.	= Menses
Mon.	= Monat
Müdk.	= Müdigkeit
Öd.	= Ödeme
Ostp.	= Osteoporose
re.	= rechts
Rö.	= Röntgen
Pig.	= Pigmentation
Str.	= Striae
Swä.	= Schwäche
Swi.	= Schwindel
tgl.	= täglich
u.	= und
V.G.	= Vollmondgesicht

TABELLE I, CUSHING-SYNDROM

GRUPPE I

Fall Nr.	Alter	Menses, Geburten	Cushing-Symptome	Blutdruck
1	26	steril	V.G., Gew.Z., Str.	erhöht
8	24	Me. unregelmäßig Abort vor 1Jhr.	V.G., Gew.Z., Hir., Ostp.	170/110
10	18	Me. selten, schwach	V.G., Gew.Z., Str., Hir.	erhöht
11	26	Am. seit 6 Jhr.	V.G., Gew.Z., Str., Hir. Ostp.	200 systolisch
12	30	4 Geburten	V.G., Gew.Z., Str.	150/100
13	35	Am. nur manchmal	Gew.Z., Öd., Ostp.	160/110
15	23	Am. seit 1 Jhr.	V.G., Str., Hir., Ak.	erhöht
16			Cushing-Syndrom	
17			Cushing-Syndrom	
18	21	Me. normal	V.G., Gew.Z., Hir., Ak.	170/100
19	35	Am.	V.G., Gew.Z., Müdk., Ostp.	180/120
20	40	Am. seit 1 Jhr.	Gew.Z.	220/140

GRUPPE I

Fall Nr.	Blutzucker	Ausscheidung von NNR-Steroiden	ACTH-Test	Dexa.-Test	konservative Behandlung
1	erhöht	17 KS 20mg	+	+	Rö.-Bestrahlung
8	nicht erhöht	17 KS 19-22,5mg 17 KGS 27mg	+	+	
10	leicht erhöht				
11	leicht erhöht	17 KS u.Formaldehyd steroide erhöht	+		Bestrahlung
12	erhöht	17 KS 28-31,33mg 17 OHCS 37mg	+		Kobalt-Bestrahlung nach NN-Exstirpation
13		17 KS 15,3mg 17 OHCS 3-20,7mg	+		
15	erhöht	17 KS 145,15mg Pregnanediol 27,52mg			
16					
17					
18	normal	17 KS 24mg 17 OHCS 22mg	+		
19	Diabetes	17 OHCS 13,9mg			
20	Diabetes	17 OHCS erhöht	sehr hoch		

GRUPPE I

Fall Nr.	Adrenalektomie	Diagnose	Substitution	Schwangerschaft, wann
1	re.,li.total	Hyperplasie	20mg Prednisolon tgl.	nach 1 Mon.
8	li.total, re.subtotal	Hyperplasie	37,5mg Cortison, 5g NaCl, später 1mg DOCA tgl.	2 Jhr.später
10	re.total li.subtotal	Hyperplasie	30mg Cortisol tgl.	einige Mon. später
11	re.,li.total	li.Adenome	37,5mgCortison tgl. 50mg DOCA i.m. 1 mal im Mon.	9 Mon.später
12	re.,li.total	Hyperplasie	37,5mg Cortison u. 6g NaCl tgl.	6 Mon.später
13	re.total	Adenom	gelegentlich Cortison u. ACTH	6 Mon.später
15	li.total	Carcinom		3 Jhr.später 2 Jhr.später
16	re.,li.total	Hyperplasie	37,5mg Cortison tgl.	2 Jhr.später
17	re.,li.total		40mg Cortisol u. 0,25mg 9a-FF tgl.	3 Mon.später
18	re.,li.total	Hyperplasie	37,5mg Cortison tgl.	4 Mon.später
19	re.,li.total	Hyperplasie	30mg Cortisol u. 0,2mg 9a-FF tgl.	2 1/2 Jhr. später
20	re.,li.total	Hyperplasie	50mg Cortisol u. 0,05mg 9a-FF tgl.	4 Mon.später

GRUPPE I

Fall Nr.	Schwangerschaftskomplikationen Änderungen der Substitution	Medikamentation während der Geburt
1	leichte Übelkeit 25mg DOCA alle 14 Tage	25mg DOCA i.m.
8	in der 36.Woche leichte Öd. DOCA wird abgesetzt	2 Tage je 100mgCortison dann langsam reduziert
10	Blutdruck steigt auf 140 systolisch	2 Tage vorher je 100mg Cortisol i.m.,vor u. nachher je 50mg i.v.
11	ab 6.Mon.0,2mg 9a-FF tgl.	während derWehen 50mg Cortison i.m.u.Glucose-Infusion mit 50mg
12	0,1mg Fludrocortison u.4g NaCl tgl.	vorher 100mg Cortison i.m.,nachher 50mg alle 8 Stunden
13	nur manchmal Substitution	
15		
16		
17		
18	Schwindel u.Erbrechen,nach DOCA Öd.,dann nur noch 20mg Cortison tgl.	vorher 100mg Cortisol, nachher 25mg Cortisonacetat alle 8 Stunden
19	im 3.Trimeseter Prä-Eklampsie nach Absetzen der Therapie Insuffizienz,dann Cortisol	Cortisol
20	asymptomatische Lues,Blutdruckschwankungen, wiederholte Harnwegsinfekte	

GRUPPE I

Fall Nr.	Geburt	Kind	Besserung der Symptome	Literaturverzeichnis Nr.
1	spontan	♀ 3300g o.B.		11
8	7 Tage nach Termin eingeleitet	♂ 3500g o.B.		41
10	Sectio	♀ 3950g o.B.		54
11	Zange	♂ 2500g o.B.		36
12	Zange	♀ 3500g o.B.		10
13	Sectio	o.B.		23
15	normal	♂ o.B. ♂ o.B.	Besserung	23
16		o.B.		71
17		o.B.		71
18	Sectio	♂ 3500g o.B.		19
19	eingeleitet	stirbt kurz nach Geburt	Besserung	47
20	Sectio	Totgeburt		37

GRUPPE I

Fall Nr.	Alter	Menses, Geburten	Cushing-Symptome	Blutdruck
21	31	Am. seit 10 Mon.	Hir., Ak., Öd., Müdk.	
22	28	Am. seit 11 Jhr.	V.G., Gew.Z., Hir.	180/110
28	36	Am. seit 2 Mon.	V.G., Gew.Z., Str., Hir., Ak., Müdk.	154/120
29	36	Me. normal, 8 normale Geburten	Gew.Z., Str., Ak., Müdk.	erhöht
30	18	Am. seit 4 Mon.	Gew.Z., Hir.	160 systolisch
3	24	Me. regelmäßig, seit 1 Jhr. kinderlos	V.G., Gew.Z., Str., Hir., Ak., Müdk.	erhöht
14	33	Sterilität, Menorrhagien	V.G., Str., Hir., Ak.	erhöht

GRUPPE I

Fall Nr.	Blutzucker	Ausscheidung von NNR-Steroiden	ACTH-Test	Dexa.-Test	konservative Behandlung
21		17 KS u.17 OHCS erhöht	sehr hoch		
22	erhöht	hoch			Bestrahlung d. Hypophyse u. Transplantation
28		17 KS 17,6mg 17 OHCS 1,95mg			
29		17 KS 13,8mg 17 OHCS 2,18mg			
30		17 KS 3,4mg			6mal Rö.-Bestrahlung der Hypophyse
3		17 KS 35,3mg			
		17 KS 45-85mg 17 OHCS 46-53mg			
14		17 KS 45,9mg,Formaldehydsteroide 396			

GRUPPE I

Fall Nr.	Adrenalek-tomie	Diagnose	Substitution	Schwanger, schaft, wann
21	re.,li.total	Hyper-plasie	25mg Cortison u. 0,2mg 9a-FF tgl.	5 Mon.später
22	re.,li.total		erst Transplantation, dann 25-50mg Cortison pro Woche	4 Jhr.später
28	re.total,li. subtotal		keine	3 Jhr.später
29	re.total		keine	3 Jhr.später
30	keine			1 Jhr.später
3	li.total	Carcinom	keine	3 Mon.später
				nach 1 1/2 Jhr.
				4 Jhr.später
	Tumor u.li. Niere			danach
14	li.total	Carcinom	keine	1 1/2 Jhr. später
	li.Niere u. Tumor			4 Mon.später

GRUPPE I

Fall Nr.	Schwangerschaftskomplikationen Änderungen der Substitution	Medikamentation während der Geburt
21	minimale Knöchelödeme	
22	12,5mg Cortison tgl.	4mal 50mg Cortison alle 6 Stunden, NNR-Extrakt i.m.
28		
29	Schwäche, Erbrechen, Schwindel	
30		
3	Abort im 3.Mon. im 3.Trimester Cushing-Syndrom Schwangerschaft im 3.Mon. beendet	
14	Abort im 3.Mon.	

GRUPPE I

Fall Nr.	Geburt	Kind	Besserung der Symptome	Literaturverzeichnis Nr.
21	spontan	♀ 3000g o.B.		37
22	Sectio	3000g		79
28	normal	♂ o.B.		29
29	spontan	♀ 4000g	Cushing-Syndrom remittiert	29
30	normal	♀ o.B.	Cushing-Syndrom geht zurück, Tod nach 9 Jhr.	29
3	normal	♀ o.B.	Besserung	4
	Sectio im 8.Mon.	♂ o.B.	Remission des Cushing-Syndroms	
14	normal	♀ o.B.	Rezidiv des Cushing-Syndroms, Bestrahlung, Hypophysektomie, 1 Jhr. später Tod	23

GRUPPE II

Fall Nr.	Alter	Menses, Geburten	Cushing-Symptome	Blutdruck	Blutzucker
6	24	3 Geburten 1 Abort	V.G.,Gew.Z.,Str. Hir.,Ak.,Müdk.	erhöht	
7	23	1 Geburt, Me.unregelmäßig	V.G.,Gew.Z.,Str. Hir.,Müdk.	142/84	leicht erhöht
9	37	1 Geburt Am.	V.G.,Gew.Z.,Hir.		normal

GRUPPE II

Fall Nr.	Ausscheidung von NNR-Steroiden	ACTH-Test	Adrenalektomie, wann	Diagnose	Substitution
6	17 KS 26,6mg 17 OHCS 26mg	-	li.total im 4.Grav.mon.	Adenom	37,5mg Cortison tgl.
7	17 KS u.17 KGS erhöht		re.,li.total im 3. Grav.mon.	Hyperplasie	erst 40mg, dann 10mg Cortison tgl.
9	17 KS 14-27mg 17 KGS 29-47mg	+	re.,li.total im 3. Grav.mon.	Hyperplasie	50mg Cortisonacetat tgl.

GRUPPE II

Fall Nr.	Schwangerschaftskomplikationen	Medikamentation während der Geburt
6	Blutdruck 180/120	je 100mg Cortisol i.v. am Tag der Geburt u. am Tag danach
7		5mg Cortisol alle 6 Stunden oral während der Wehen
9	in den letzten 3 Wochen Prä-Eklampsie. Schock nach Geburt behandelt mit Cortisol	nach der Geburt 2 Tage 50mg Cortison alle 6 Stunden

GRUPPE II

Fall Nr.	Geburt	Kind	Besserung der Symptome	Literaturverzeichnis Nr.
6	normal	♂ 1660g	alle Symptome gehen zurück, 6 Mon.später Substitution abgesetzt	16
7	normal	♀ o.B.		39
9	normal	♀ o.B.	Blutdruck normal,Albuminurie u.Öd.verschwinden	8

GRUPPE III

Fall Nr.	Alter	Entwicklung des Cushing-Syndroms, wann	Ausscheidung von NNR-Steroiden	Geburt
2	22	im 7.Mon.d.1.Grav. Toxämie		Fetus stirbt in utero, im 8.Mon. ausgetrieben
5	23	in d.1.Grav.V.G., Hochdruck, Öd., Str. Ak., Hir.		Frühgeburt in d.32. Woche
		in d.2.Grav. Rezidiv	17 OHCS 45mg	Totgeburt in d.33. Woche eingeleitet
23	32	im 7.Grav.mon. Öd. u.Hochdruck	17 KS 3,12mg	eingeleitet Kind stirbt nach 24 Stunden
25	32	seit d.Geburt d.1. Kindes V.G., Str., Ak., Hir., Öd., Hochdruck, Am.	17 KS 14,6mg Corticosteroide 1,80mg	
27	31	im 4.Grav.mon.Hir. Ak., Öd., Str., Hochdruck	17 KS 2,7mg 17 OHCS 2,08mg	spontan in d.34.Woche Kind o.B.

GRUPPE III

Fall Nr.	nach der Geburt	Adrenalektomie	Diagnose	Substitution
2	Hochdruck,V.G., 17 KS 32mg	re.,li.total	Hyperplasie	35mg Cortisol u.0,1mg 9a-FF tgl.
5	Remission d.Cushing-Syndroms			
		re.total	Adenom	
23	Gew.Z.,Str.,Hir.,Am.	li.subtotal	Adenom	
25		re.,li.subtotal	Hyperplasie	
27	Am.,Cushing-Syndrom	re.total	Carcinom	

GRUPPE III

Fall Nr.	Schwanger-schaft, wann	Schwangerschafts-komplikationen	Medikation während der Geburt
2	5 Mon. später		50mg Cortisol i.m. alle 4 Stunden während der Wehen u. 1 Tag nachher
5			
23	5 Mon. später		
25	8 Mon. später	Schwindel, Rückenschmerz	
27			

GRUPPE III

Fall Nr.	Geburt	Kind	Besserung der Symptome	Literaturverzeichnis Nr.
2	normal	3770g o.B.	noch 2 normale Geburten 2 u.4 Jhr.später	53
5			normale Me.,Cushing-Syndrom remittiert	35
23	spontan	♂ o.B.	noch 1 Geburt 2 Jhr. später	12
25	spontan	♀ 3750g	Cushing-Syndrom remittiert	29
27			Me.kommen wieder,Cushing-Syndrom remittiert	29

GRUPPE IV

Fall Nr.	Alter	Cushing-Syndrom, seit wann es besteht	Cushing-Symptome	Blutdruck
4	34	seit 5 Jhr.,schwache Me.seit 1 Jhr.	V.G.,Gew.Z.,Str. Hir.,Öd.	140/100
24	28	nach Fehlgeburt im 5.Mon. Am.	Gew.Z.,Str.	erhöht
26	35	seit 2 Jhr. Am.	V.G.,Gew.Z.,Str. Hir.,Ak.	160/120

GRUPPE IV

Fall Nr.	Ausscheidung von NNR-Steroiden	Schwangerschaft	Geburt
4	17 KS 32mg ACTH-Test -	Blasensprung in d. 32.Woche	Totgeburt in d.32.Woche
24	17 KS 10-14,8mg 17 OHCS 1,16-2,06mg	2 Jhr.später	im 8.Mon.
		1 Jhr.später	im 8.Mon.
		nochmals Schwangerschaft	im 7.Mon.
26	17 KS 13,0mg	6 Jhr.später	Zangengeburt Schock nach postpartaler Blutung

GRUPPE IV

Fall Nr.	Kind	Adrenalektomie	Diagnose	Besserung	Literaturverzeichnis Nr.
4	♂ 1610g tot	re.total 3 Mon.später	Adenom	Cushing-Syndrom remittiert Me.normal	35
24	stirbt nach 8 Stunden				29
	♀ o.B.				
	o.B.	re.total,li. subtotal 2 Jhr.später	Hyperplasie	Cushing-Syndrom remittiert Grav.,Abort	
26	tot	re.total,li. subtotal		5 Mon.später Tod	29

TABELLE II KONGENITALES AGS

Fall Nr.	Alter	prim. Amenorrhoe, Menses	erste Maskulinisierungserscheinungen	Clitorishypertrophie
1	18	+	neonatal Abnormalitäten d. äußeren Genitals	gleich hypospadischem Penis
2	16	+		3cm lang
4	20	Me. selten u. unregelmäßig		4cm lang Glans 1,5cm
5	19	Menarche mit 12 Jhr.	mit 4 1/2 Jhr.	+
6	24	+		4cm lang mit Vorhaut
7	12	+	bei Geburt Genitalien als hypospadischen Penis u. nicht deszendierte Testes angesehen	hypospadischer Penis
12	24	+		2,5 mal 3cm
14	16	+	mit 3 Jhr. Scham- u. Axillarbehaarung	4cm lang
15	14	+	mit 13 Jhr. Haarwachstum am ganzen Körper	hypospadischer Penis
19	33	+	mit 6 Jhr. vergrößerte Clitoris bemerkt	vergrößert
20	34	mit 17 Jhr. Menarche, danach Am.	seit d. Kindheit Clitoris vergrößert	daumengroß

KONGENITALES AGS

Fall Nr.	Sinus urogenitalis	Vagina	Uterus	Mammae	männliche Erscheinung	17KS-Ausscheidung
1	angedeutet	fingerdurchgängig	sehr klein	unterentwickelt	+	60mg
2	-		infantil		+	46,5mg
4	+	normal	normal	normal	+	39-49mg
5	+	eng				26,8mg
6	+	keine Öffnung	klein	unterentwickelt	+	51,4mg
7	+		rudimentär	-	+	79,4mg
12	+	keine Öffnung	klein	-	+	123mg
14	+	keine Öffnung	klein	-	+	62,5mg
15	-	eng	infantil		+	178,7mg
19	+	keine Öffnung	klein	unterentwickelt	+	40-65mg
20	-	eng	klein	-	+	90mg

KONGENITALES AGS

Fall Nr.	Vulvakorrektur	Behandlung	Besserung
1	Clitorisamputation	Adrenalektomie li. 0,25mg Dexa. tgl.	Me.erst anovulatorisch,nach 2 Jhr. normal
2	Clitoridektomie	7,5mg Ultracorten dann 0,5-1mg Dexa.tgl.	Me.sofort,Ovulation 1 Jhr.später
4	Clitoridektomie Eingang geweitet	7,5mg Prednisolon nur 5 Mon.lang	nach Therapieabbruch 6 Mon. Am.
5	mit 8 1/2 Jhr. Clitoridektomie, Vagina geformt	Adrenalektomie bilateral,subtotal, 75mgCortison,DOCA	erst nach Cortison
6	artifizielle Vagina,Holzprothese	erst 75,dann 25mg Cortison,Östrogen	Me.alle 4-6Wochen
7	Clitoridektomie Entfernung der Mm.levatori	erst 100mg Cortison i.m.,dann 31,25mg oral	Me.7 Mon.später
12	Clitoridektomie Inzision d.Perineums,Dilatator	10mg Prednison	Me.36 Tage später
14	Clitoridektomie Vagina geformt	100mg Cortison i.v. erst tgl., dann alle 3-4Tage	Me.8 Mon.später
15		Adenom entfernt Sexualhormone	keine Me. Me.sofort
19	Clitoridektomie Vagina geformt	50mg Cortisonacetat,dann 37,5mg	Ovulation am 29.Tag
20	Clitoridektomie Vagina erweitert	50mg Cortison	Me.3 Mon.später

KONGENITALES AGS

Fall Nr.	17KS-Ausscheidung danach	Schwangerschaft, wann Komplikationen	Geburt	Kind
1	10-20mg	8 Jhr. später, Dexa. abgesetzt keine Komplikationen	Sectio	♀ normal
2		6 Jhr. später Cortison 2 Mon abgesetzt 1 Jhr. später 1mg Dexa tgl.	Zange spontan	♀ normal ♀ normal
4		nach 2 Jhr., ohne Substitution	Zange	♂ normal
5	5mg	mit 19 Jhr., 50 Pfund Gew.Z.	Zange	♀ normal
6	18,2mg	7 Jhr. später, 10mg Cortisol Abort im 5.Mon. 1 Jhr. später, Cortisol, Stilbestrol, Thyroidextrakt	Craniotomie Sectio	♀ normal
7	8mg	mit 19 Jhr. Tubarabort mit 20 Jhr. ohne Komplikationen	Sectio	♀ normal
12	3,6-6,3mg	Tubarabort 2 Jhr. später ohne Komplikationen	Sectio	♂ normal
14	10-15mg	4 Jhr. später ohne Komplikationen	Sectio	♀ normal
15	8mg	4 Jhr. später, Erbr., Swi., Anämie 2 Jhr. später	normal normal	♀ normal normal
19	8mg	sofort, Abort im 4.Mon.		
20	10mg	nach 2 Me., drohender Abort im 3.Mon.	Sectio	♂ normal

KONGENITALES AGS

Fall Nr.	Medikation während der Geburt	Behandlung nach der Geburt	Literaturverzeichnis Nr.
1	2 mal 2mg Dexa.vorher 4mg i.v.während d. Geburt		46
2	kein Cortisonschutz	zeitweiliges Absetzen von Cortisol, 17 KS normal	65
4	kein Cortisonschutz	keine Substitution nach 6 Mon.noch keine Me.	26
5	25mg Cortisonacetat alle 6Stunden,Cortisol i.v.,NaCl		62
6	100mg Cortison i.m. vorher		72
7			3
12	20mg Prednison i.m. vorher u.2mal nachher		9
14	200mg Cortison vorher		22
15			18
19			2
20		kein Cortison mehr 17 KS 12mg	80

POSTNATALES AGS

Fall Nr.	Alter	prim.Amenorrhoe(+),Menses	erste Maskulinisierungserscheinungen	Clitorishypertrophie
3	27	Menarche mit 18 Jhr.,Me. unregelmäßig	mit 13 Jhr.männliche Schambehaarung	+
8	32	+	mit 12 Jhr.Ak.,Haarwuchs am Körper	2,5cm lang
9	21	Me.regelmäßig		
10	24	Me.fast regelmäßig, anovulatorisch		4,5cm lang
11	25	+	mit 4 Jhr.Clitorisvergrößerung bemerkt	+
13	22	Me.regelmäßig	mit 8 Jhr.Clitorisvergrößerung bemerkt	5,5cm lang 2,5cm Ø
16	29	Me.selten	seit Geburt vergrößerte Clitoris	stark vergrößert
17	22	+		4,5cm lang
18 (2 Schwestern)		+		+
21	28	Me.unregelmäßig,steril		

POSTNATALES AGS

Fall Nr.	Sinus urogenitalis	Vagina	Uterus	Mammae	männliche Erscheinung	17KS-Ausscheidung	Vulvakorrekturen
3	-	normal	klein	sehr klein	+	77mg	-
8	-	eng	sehr klein		+	24mg	-
9	-				+	22-40mg	-
10	-	normal	normal	normal	nur Hir.	22-34mg	-
11	-	normal	infertil	-	+	36-41mg	-
13	-	normal	normal	-	nur Behaarung	41-46mg	-
16	-	normal	normal	minimal	+	19-27mg	-
17	-	eng	klein	-	+	86mg	-
18	-	normal	normal	-	+		-
21	-		normal		+	20-28mg	-

POSTNATALES AGS

Fall Nr.	Behandlung	Besserung	17KS-Ausscheidung danach
3	10mg Prednisolon tgl. 37,5mg Cortison-acetat	regelmäßige Me. sofort	3,2mg 4-6mg
8	5-10mg Prednison tgl. 50mg Thyroidextrakt alle 2 Tage	3 Mon. später Me.	8mg
9	Cortison		
10	10mg Prednison tgl. 15mg Prednison tgl.	anovulatorische Me. ovulatorische Me.	12-18mg 8,6mg
11	75mg Cortison tgl.	regelmäßige Me.	6-12mg
13	ab 14. Grav. Woche 100mg Cortison tgl.		31,1mg
16	50mg Cortison tgl., dann 250mg Cortisol-acetat i.m. alle 2 Wochen	sofort Me.	8-13mg
17	9 Jhr. später tgl. 75mg Cortison	2 Mon. später Me.	
18	1. Cortison 2. Cortison	1 Mon. später Me. 2 Wochen später Me.	
21	partielle Adrenalektomie Östrogene wegen Dysmenorrhoe 2 Jhr. später 50mg Cortison		 10,7mg

POSTNATALES AGS

Fall Nr.	Schwangerschaft, wann Komplikationen	Geburt	Kind
3	2 Mon. später, Shirodkar-Faden 1/2 Jhr. später, Shirodkar-Faden in der 14. Woche	Abort in der 26. Woche Zange	♂ Fetus ♂ normal
8	5 Mon. später Str., Öd., Hochdruck	Sectio	♀ normal
9	2 Jhr. später	Sectio	♀ normal
10	4 Mon. später, 0,75mg Dexa. tgl., 300mg Progesteron i.m. wöchentlich, 60mg Thyroid tgl.	Sectio	♀ normal
11	5 Jhr. später	Sectio	♀ normal
13	Abort in der 16. Woche	Abort	♂ Fetus
16	5 Jhr. später	spontan	♀ normal
17	7 Mon. später 10mg Prednison tgl.	Sectio	♀ normal
18	1. sofort 2. jetzt im 2. Mon. schwanger	Sectio	♀ normal
21	2 Mon. später 1 Jhr. später	spontan spontan	♂ normal ♂ normal

POSTNATALES AGS

Fall Nr.	Medikation während der Geburt	Behandlung nach der Geburt	Literaturverzeichnis Nr.
3	vorher 100mg Cortisonacetat, während 50mg	- - - - -	20
8	vorher 50mg Cortisol i.m.		59
9			43
10	vorher 10,5mg Dexa. tgl. während 200mg Cortison, danach dasselbe	2 Mon. später Absetzen d. Therapie, Me. normal	30
11	vorher 200mg Cortisol i.m.		42
13		Cortisol abgesetzt, Me. normal	61
16	zu Beginn d. Wehen 200mg Cortison i.m.	Cortison abgesetzt, 1 Jhr. lang Me., dann Am.	78
17	vorher 3mal 200mg Cortison i.m. u. am 5., 6. u. 7. Tag postoperativ	Cortison abgesetzt, Me. normal	78
18			68
21			74

TABELLE III, PRIMÄRE NNR-INSUFFIZIENZ

GRUPPE I

Fall Nr.	Alter	Geburten Menses	Dauer d. NNR-Insuffizienz	Tbc	Symptome	Komplikationen im 1.Grav.drittel
1	18	0	1/2 Jhr.		Pig.,Erbr. RR 84/70 17KS niedrig	Swä.,Swi.
2	25	Abort vor 5Jhr.	4 Jhr.	?	Pig.	keine
3	27	0	7 Jhr.		Müdk.,Pig. Swä.,Gew.A.	Erbr.
	31	1	11 Jhr.		"	Erbr.
4	25	0	5 Jhr.		Müdk.	keine
5	37	2 Am.	2 Jhr.		Ohnmachten wenig Haar	Erbr.
10	30	0	1 Jhr.	-	Swä.,Pig., Erbr.	starkes Erbr.
11	30	2	1/2 Jhr.	-	RR 84/30 Pig.,Gew.A. Salzhunger	geringe Übelkeit
12	24	0	3 Jhr.	-	Swä.,Pig., Gew.A.,appetitlos	keine
16	22		6 Jhr.			
17	32	1 danach Am.	9 Jhr.	-	Pig.,Gew.A. Swä.,Coma, Anorexie	leichter Swi., verstärkte Pig.

GRUPPE I

Fall Nr.	Komplikationen gegen Ende der Grav.	Behandlung während der Grav.	Grav.-dauer (Tage)
1	Prä-Eklampsie,Öd., RR 170/100	37,5mg Cortison, 0,2mg 9a-FF tgl.	280
2	im 8.-9.Mon.Wehen (behandelt mit Sedativa u.Cortison)	30mg Cortison,3g NaCl tgl. 10mg DOCA pro Woche,6 Tabletten Isoniacid tgl.	normal
3	keine	Cortison,NaCl,Percorten	286
	keine	Cortison,NaCl,Percorten	290
4	keine	Cortison,NaCl	292
5	keine	Cortison	277
10	Prä-Eklampsie,Albuminurie,RR 160/94	75mg Cortison tgl.	einige Tage kürzer
11	keine	25mg Cortison,6g NaCl tgl.	normal
12	Eiweiß in Spuren im Urin	25mg Cortison,2g NaCl tgl. 42mg DOCA monatlich	normal
16		40mg Cortisol u.0,1mg 9a-FF oder 2,5mg DOCA i.m. tgl.	40 Wochen
17	in d.32.Woche Albuminurie,leichte Öd.	12,5mg Cortison,NaCl tgl. Thyroidextrakt	normal

GRUPPE I

Fall Nr.	Geburt	Medikation während der Geburt	Kind
1	eingeleitet,normal	50mg Cortison,0,2mg 9a-FF oral alle 6 Stunden	♂
2	spontan	200mg Cortison,10mg DOCA, Dextrose,Streptomycin	♂
3	spontan	am Tag vorher u.nachher je 200mg Cortison	♀
	eingeleitet	am Tag vorher u.nachher je 200mg Cortison	♂
4	spontan	"	♀
5	spontan	"	♀
10	eingeleitet,Zange	Cortison auf 150mg tgl. erhöht	♂
11	spontan	3 mal 25mg Cortisonacetat i.m.	♂
12	spontan Zange	2 mal 50mg Cortison i.m.,100mg Cortisol in Dextroselösung,noch 2Tage 50mg Cortison alle8Stunden	♀,Thrombopenie,Remissio spontan
16	normal		♀
17	spontan	50mg Cortison oral	♂

GRUPPE I

Fall Nr.	Mißbildungen	Gewicht	Komplikationen im Wochenbett und später	Literaturverzeichnis Nr.
1	-	3000g		38
2	-	2650g	Zystitis	67
3	-	2550g		50
	Syndaktylismus	3350g		
4	-	3050g		50
5	-	2550g		50
10	-	3700g		1
11	-	4000g		60
12	-	2700g	2 Mon.später NNR-Krise infolge von Gastroenteritis, Besserung durch Cortisol	60
16	-	1550g		6
17	-	2590g	1/2 Jhr.später plötzlicher Tod bei großer Hitze	32

GRUPPE I

Fall Nr.	Alter	Geburten Menses	Dauer d. NNR-Insuffizienz	Tbc	Symptome	Komplikationen im 1.Grav.-drittel
18	30	1,schwache Me.	3 Jhr.	-	Pig.,Swä., Gew.A.	Swi.,Swä., Myom
19			3 Jhr.	+	Asthenie, Tbc,Hypoglykämie, akute Krise	keine
20	36		1 Jhr.		95% adrenalektomiert	
21	18		1 Jhr.		95% adrenalektomiert	hoher RR
24	20		kurze Zeit		Swä.,Pig., Konzentrationsswä.	keine
26	32	0	7 Jhr.	-	Pig.,Gew.A. Swi,Erbr.	keine
29	24		8 Mon.	-	Pig.,RR100/70,17 KS unter 1mg	Abort in d. 8.Woche
			12 Mon.			Erbr.,Hypoglykämie

GRUPPE I

Fall Nr.	Komplikationen gegen Ende der Grav.	Behandlung während der Grav.	Grav.-dauer (Tage)
18	1 Woche vor der Geburt Öd.	Cortison,NaCl,DOCA,im 3. Trimester keine Substitution mehr nötig	normal
19	keine	erst 25,dann 12,5mg Cortison tgl.,5mg DOCA i.m. jeden 2.Tag	295
20	RR 115-140/80-100	gelegentlich 12,5-25mg Cortison	normal
21	hoher RR	nach Entfernung der Rest-NN 25mg Cortison tgl.	29 Wochen
24	keine	20mg Cortison,4mg DOCA, 5g NaCl tgl.	normal
26		in d.7.Woche 3mg DOCA tgl. Dilatation u.Curette,trotz NNR-Extrakt,DOCA-,Salz-, Glucose-Infusionen Schock	-
29	Hypoglykämie	DOCA-Implantation,ab 7. Mon.4-6g NaCl,3mg DOCA tgl.	23Tage länger

GRUPPE I

Fall Nr.	Geburt	Medikation während der Geburt	Kind
18	spontan	200mg Cortison i.m., 1 Liter Salzlösung i.v.	♂
19	normal	hohe Dosen von Cortison u.DOCA	♂
20	Sectio	Cortisonschutz	♂
21	spontan		♀, stirbt nach 3 Tagen
24	Sectio	vorher 100mg Cortison i.m., 25mg oral, nachher 200mg i.m. in aufgeteilten Dosen	normal
26	-	-	-
29	spontan	10ml NNR-Extrakt, 4mg DOCA, 200ml Glucose- u.Salzinfusion	♀

GRUPPE I

Fall Nr.	Mißbildungen	Gewicht	Komplikationen im Wochenbett und später	Literaturverzeichnis Nr.
18	-		leichte Öd.,1/2 Jhr. später wieder Grav.	45
19	-	3080g		5
20	-	1280g		27
21	-	800g	RR bleibt hoch 210-230/140-155	27
24	-		am 5.Tag Blutdruckanstieg	29
26	-	-	1 Jhr.später Tod nach Infekt d.Atmungswege	34
29	-	2870g	2 Jhr.später wieder Grav.	34

GRUPPE II

Fall Nr.	Alter	Geburten Menses	Dauer d. NNR-Insuffizienz	Symptome	Dauer des Diabetes mellitus, Behandlung
6	31	0	2 1/2 Jhr.	Pig., Swä. Müdk.	2 1/2 Jhr. diabetische G.T.K., Glykosurie, Insulin
7	24		3 Jhr.		im 5. Grav. mon. diagnostiziert
8	23	0	2 Jhr.		
	25	1	4 Jhr.		im 6. Grav. mon. Hyperglykämie, Insulin

GRUPPE II

Fall Nr.	Komplikationen im 1. Grav.drittel	Komplikationen gegen Ende der Grav.	Behandlung während der Grav.
6	nach Cortison Präkoma u. Azidose	Hydramnion im 9.Mon.	Salz,Diät,Insulin, langsamer Wechsel auf Cortison, 20mg tgl.
7	keine	nach Cortisontherapie Blutzucker 510mg% im 5.Mon.	25mg Cortison,DOCA, Insulin
8	keine	Hydramnion	Cortison,DOCA
		im 6.Mon.Cortison reduziert,darauf NNR-Insuffizienz,nach Glucose Hyperglykämie, Azidose	Cortison,DOCA Insulin

GRUPPE II

Fall Nr.	Grav.-dauer (Tage)	Geburt	Medikation während der Geburt	Kind
6	270	Sectio	abends vorher 25mg Cortison i.m. morgens 10mg oral, 25mg i.m., während 100mg Cortisol, nachher 60mg Cortison, 12 I.E. Insulin	♀ tötgeboren
7	266	spontan Zange		♂
8	291	Sectio	Cortisonschutz	♀
	250	eingeleitet		mazerierter Fetus

GRUPPE II

Fall Nr.	Gewicht	Mißbildungen	Komplikationen im Wochenbett u.später	Literaturverzeichnis Nr.
6	4750g	NN vergrößert Langerhanssche Inseln hyperplasiert		51
7	3300g	-	sofort nach Geburt Schock,Uterusruptur, Cortison i.m.,Glucose-Salz-Infusionen 7 Transfusionen	24
8	5100g	adipös,Öd., V.G.	nach Geburt diabetische G.T.K.	56
	1420g		G.T.K. weiter diabetisch	

GRUPPE III

Fall Nr.	Alter	Geburten Menses	Tbc	Manifestation der NNR-Insuffizienz	erste Anzeichen
9	41	0		im 3.Grav.mon.Erbr., Durchfälle,Coma hypoglycämicum	vor 1Jhr. Pig.
13	31	2 8Spontanaborte,1 Frühgeburt	?	im 7.Grav.mon.Gew.A., Pig.,RR 95/65	seit 2 Jhr.
14	31	1 1 Abort	+	in d.17.Grav.woche Erbr.,Gew.A.,Müdk.	seit 3 Jhr.Pig.
15	40	Menarche mit 21Jhr. Me.unregelmäßig	-	Coma in d.30.Woche, Acetonurie,Erbr., Krämpfe	Gew.A.
25	30	1		im 5.Mon.Erbr.,Swi., RR 90/50	seit 11/2 Jhr.Swä. Pig.
27	31	1	+	im 4.Mon.Infektion d. Atmungsorgane,Erbr., Swi.,Gew.A.	seit der 1.Geburt Swä.
28	36	0	-	im 5.Mon.Erbr.,Gew.A., Pig.,17 KS niedrig	vor der Grav. Pig.

GRUPPE III

Fall Nr.	Substitution	Grav.-Dauer	Geburt
9	Glucose-Infusionen,erst Besserung nach tgl.25mg Cortison u. 0,1mg Florineff	wegen Swä. 6 Wochen vorher beendet	Sectio
13	erst 10mg DOCA tgl.,dann 1-2mg DOCA u.NaCl tgl.	2 Wochen länger	eingeleitet,Zange
14	Glucose-,Salz-Infusionen,Eucortone i.m.,DOCA i.m.,später tgl. 2mg DOCA i.m.u.50mg Cortison	2 Wochen kürzer	Sectio
15	150g Dextrose i.v.,Kohlenhydrate, keine Steroide	30 Wochen	eingeleitet,normal
25	erst 10mg DOCA tgl.,später 25mg Cortison u.1mg DOCA tgl.	normal	eingeleitet,Zange
27		Abbruch im 4.Mon.	Hysterektomie
28	6mg DOCA s.c.,NaCl,viel Glucose Salz-Infusionen	312 Tage	Sectio

GRUPPE III

Fall Nr.	Medikation während der Geburt	Kind	Gewicht
9	vorher 75mg Cortison oral, am Tag je 100mg Cortison u. Cortisol, danach 50mg Cortisol	unreif, nach 6Stunden Kreislaufinsuffizienz, nach 24 Stunden Tod	2050g
13	mehrmals 5mg DOCA	♂ tot	2850g
14	9g NaCl, 25mg Cortison, 2mg DOCA, danach NaCl-Infusionen	♂	3500g
15		♂ nach 3 Tagen Erbr., Zyanose, am 5. Tag Tod	1106g
25	1mg DOCA, 2 mal 100mg Cortison i.m.	♂	4000g
27	NNR-Extrakt, DOCA, Glucose-, Salz-Infusionen	-	-
28	10mg NNR-Extrakt, 18g NaCl	♂ stirbt nach 24 Stunden	2400g

GRUPPE III

Fall Nr.	Mißbildungen	Komplikationen im Wochenbett u.später	Literatur-Verzeichnis Nr.
9	hyaline Membranen,NN normal groß		69
13	anencephal,Spina bifida	3 Tage subfebril, am 7.Tag Öd.	48
14	-		33
15	dünne NNR	Fieber,RR 50/30,Behandlung mit NaCl u.Kohlenhydraten,später Cortison oft Hypoglykämien	44
25	-		73
27	-	nach d.Operation akute Krise,1 Jhr.später Tod	34
28	NN 11g(normal 2,8-11g)	Operation wegen Nachblutung,hohes Fieber, eingeschränkter AZ	34

GRUPPE IV

Fall Nr.	Alter	Geburten Menses	Schwangerschaftskomplikationen	Geburt
22	19	0	in der 37.Woche Öd.	Zange
23	20		Erbr., 9 kg Gew.A.	am Termin eingeleitet

GRUPPE IV

Fall Nr.	Kind	Manifestation der primären NNR-Insuffizienz
22	3400g normal	am 8.Tag postpartum Swä.,Erbr.,Schock, RR nicht meßbar, dunkle Flecken auf der Haut
23	lebend normal	am 4.Tag postpartum Tubenligatur, danach Swä.,Tachykardie, Gew.A., Erbr.

GRUPPE IV

Fall Nr.	Behandlung	Besserung	Literatur-Verzeichnis-Nr.
22	NNR-Extrakt i.v.,Glucose- u.Salzinfusionen	erst bei tgl.Substitution von 3g NaCl u. 3mg DOCA	29
23	NaCl, 1,5mg DOCA s.c. tgl.	erst bei tgl.Substitution von 4g NaCl u. 2mg DOCA	29

2. LITERATURVERZEICHNIS

1) ALLAHBADIA, N. K.:
Addison's disease in pregnancy
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 67, 641 (1960)

2) ALVAREZ, R. R. and E. K. SMITH:
Congenital adrenal hyperplasia
Obstet. and Gynec. 9, 426 (1957)

3) AVIN, J.:
Female pseudohermaphroditism with delivery of a normal child
Pediatrics 29, 828 (1962)

4) BANK, H., R. BEER, B. INNENFELD, E. RABAU, G. RUMNEY:
Recurrence of adrenal carcinoma during pregnancy with delivery of a normal child
J. clin. endocr. 25, 359 (1965)

5) BAULIEU, E. E., M. VIGAN, H. BRICAIRE, M. F. JAYLE:
Lack of secretion of 17-hydroxycorticosteroids in a pregnant woman with Addison's disease
J. clin. endocr. 16, 690 (1956)

6) BAULIEU, E. E. et al.:
Lack of plasma cortisol and urinary aldosterone in a pregnant woman with Addison's disease
J. clin. endocr. 17, 1478 (1957)

7) BAXTER, H., F. C. FRAZER:
McGill med. J. 19, 245 (1950)

8) BERGMAN, Per, H. EKMAN, B. HAKANSON, B. SJÖGREN:
Adrenalektomy during pregnancy with the appearance of pre-eclampsia at term in a case of Cushing's syndrome
Acta endocr. (Kbh) 35, 293 (1960)

9) BONHAM, D. G., G. I. M. SWYER:
Successful pregnancy in a female pseudohermaphrodite
Brit. Med. J. 1, 1005 (1961)

10) BROWNLEY, H. C., J. E. WARREN, W. PARSON:
Successful pregnancy after bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome
Amer. J. Obstet. Gynec. 80, 628 (1960)

11) BÜRGER, G. und E. KREUTZINGER:
Partus nach beidseitiger Nebennierenexstirpation beim Cushing-Syndrom
Zbl. Gynäk. 30, 995 (1966)

12) BYRON, Ch. S., H. PEARL:
Cushing's syndrome: Cure and subsequent pregnancies following removal of an adrenocortical adenoma
Fertility and Sterility, 455 (1954)

13) CHRISTY, N. P., J. W. JAILER:
Failure to demonstrate hydrocortisone and aldosterone during pregnancy in Addison's disease
J. clin. endocr. 19, 263 (1959)

14) COHEN, M.:
Arch. intern. Med. 81, 879 (1948)

15) DAVEY, N. F.:
Med. Times a. Gaz. 18, 306 (1859)

16) EISENSTEIN, A. B., R. KARSH, I. GALL:
Occurrence of pregnancy in Cushing's syndrome
J. clin. endocr. 23, 971 (1963)

17) EPSTEIN, J. A., H. S. KUPPERMAN:
Dexamethasone therapy in the adrenogenital syndrome - a comparative study
J. clin. endocr. 19, 1503 (1959)

18) EREZ, N., E. YENEN:
A case of adrenogenital syndrome (adrenal pseudo-hermaphroditism) with subsequent pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 76, 877 (1958)

19) ESTRADA, W. J., R. Z. HUNDLEY, J. E. NORRIS, T. G. GREADY:
Pregnancy complicated by previous bilateral total adrenalectomy
Amer. J. Obstet. Gynec. 78, 1176 (1959)

20) EYTON-JONES, J.:
The adrenogenital syndrome and pregnancy
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75, 1063 (1968)

21) FROESCH, E. K., W. ZIEGLER:
Münch. med. Wschr. 101, 1560 (1959)

22) GANS, F., J. SER:
Normal pregnancy and delivery in female pseudo-hermaphroditism
Acta endocr. (Kbh) 30, 424 (1959)

23) GREENBLATT, R. B., C. SCARPA-SMITH, J. C. METTS:
Cushing's syndrome and pregnancy
Fertility and Sterility, 323 (1959)

24) GURLING, K. J., RACKOW, SMITH:
Lancet 2, 316 (1954)

25) HARRIS, J. W. S., I. P. ROSS:
Cortisone in early pregnancy: relation to cleft palate
Lancet, 1045 (1956)

26) HARRISON, K. A., V. G. LISTER:
Successful pregnancy in a patient with adreno-genital syndrome
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 73, 493 (1966)

27) HILLS, A. G., E. H. VENNING, F. C. DOHAN, G. D. WEBSTER and E. M. RICHARDSON:
Pregnancy and adrenocortical function
J. clin. invest., 33, 1466 (1954)

28) HOTTINGER, A.:
Schweizer med. Wschr. 89, 419 (1959)

29) HUNT, A. B., W. M. McCONAHEY:
Pregnancy associated with diseases of the adrenal glands
Amer. J. Obstet. Gynec. 66, 970 (1953)

30) ITELSON, I., N. M. KAORI, B. ECKERLING:
Normal delivery in a case of adrenogenital syndrome associated with steroid diabetes
Acta endocr. (Kbh) 38, 473 (1961)

31) JAILER, J. W.,A. J. KNOWLTON:
J. clin. invest. 29, 1430 (1950)

31a)JORES, A., NOWAKOWSKI:
Praktische Endokrinologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1960, S. 130

32) KAISER, I. H.:
Electrolyte and steroid metabolism in a pregnant addisonian
J. clin. endocr. 16, 1251 (1956)

33) KIRK, H. H. :
Pregnancy in Addison's disease
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 65, 387 (1958)

34) KNOWLTON, A. I., MUDGE, G. H. and J. W. JAILER:
Pregnancy in Addison's disease
J. clin. endocr. 9, 514 (1949)

35) KREINES, K., E. PERIN, R. SALZER:
Pregnancy in Cushing's syndrome
J. clin. endocr. 24, 75 (1964)

36) KRIEGER, D. T., J. L. GABRILOVE, L. J. SOFFER:
Adrenal function in a pregnant bilateral adrenalectomized woman
J. clin. endocr. 20, 1493 (1960)

37) LAIDLAW, J. C., M. COHEN, A. G. GORNALL:
Studies on the origin of aldosterone during human pregnancy
J. clin. endocr. 18, 222 (1958)

38) LANGFORD, H. G.:
Probable toxemia of pregnancy in a patient with Addison's disease
Amer. J. Obstet. Gynec. 91, 296 (1965)

39) LITOWSKY, D., R. FORD:
Adrenalectomy during pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 83, 756 (1962)

40) LOHMEYER, H.:
Cortison-Therapie in der Schwangerschaft
Med. Welt II, 2613 (1962)

41) MacGREGOR, W. G., A. G. SPENCER, G. I. M. SWYER:
Cushing's syndrome and pregnancy
J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 67, 465 (1960)

42) MASON, A. St.:
Pregnancy in an adrenal pseudohermaphrodite treated with cortisone
Brit. Med. J. 1, 1003 (1961)

43) McCOY, J. B.:
Pregnancy in a case of adrenal hyperplasia
N Carolina Med. J. 22, 604 (1961)

44) McFARLANE, C. N., L. H. TRUELOVE:
Addison's disease in pregnancy
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 64, 891 (1957)

45) MOORE, F. H., J. R. FREEDMAN, B. GREEN:
Addison's disease and pregnancy
Amer. J. Obstet. Gynec. 72, 1340 (1956)

46) MORI, N., I. MIYAKAWA:
Congenital adrenogenital syndrome and successful pregnancy
Obstet. and Gynec. 35, 394 (1970)

47) MOSES, A. M., J. LOBOTSKY, Ch. W. LLOYD:
The occurrence of pre-eclampsia in a bilaterally adrenalectomized woman
J. clin. endocr. 19, 987 (1959)

48) NAGYIVANYI-WEISZ, R., A. KLIMKO:
Addisonkrankheit und Schwangerschaft
Gynaekologia 145, 200 (1958)

49) ORTH, D. N.:
Results of treatment in Cushing's syndrome
Excerpt. Med. Found. 210, 40 (1970)

50) OSLER, M.:
Addison's disease and pregnancy
Acta endocr. (Kbh) 41, 67 (1962)

51) OSLER, M., J. PEDERSEN:
Pregenancy in a patient with Addison's disease and diabetes mellitus
Acta endocr. (Kbh) 41, 79 (1962)

52) OVERBEEK, G. A.:
Nebenniere und Schwangerschaft
Das Hormon 2, 1 (1960)

53) PAALMAN, R. J.:
Pregnancy following adrenalectomy
Amer. J. Obstet. Gynec. 96, 895 (1966)

54) PALMRICH, A. H.:
Entbindung nach subtotaler, bilateraler Adrenalektomie bei Morbus Cushing
Zbl. Gynäk. 46, 1753 (1960)

55) PLOTZ, J.:
Nebennierenrindeninsuffizienz und Schwangerschaft
Klin. Wschr. 35/36, 831 (1953)

56) RAMBERT, P., R. HERVE:
Gynéc. et Obstét. 59, 223 (1960)

57) RAPPAPORT, E.,et al.:
Mortality in surgically treated adrenocortical tumors
Postgrad. Med. 11, 325 (1952)

58) SAMUELS, L. T., G. T. EVANS, J. L. KELVEY:
Endocrinology 32, 422 (1943)

59) SAS, M.:
Schwangerschaft und Geburt bei einer Patientin mit adrenogenitalem Syndrom
Gynaecologia 153, 177 (1962)

60) SLUDER, H. M., and Charlotte:
Pregnancy complicated by Addison's disease
Amer. J. Obstet. Gynec. 78, 808 (1959) und
Zbl. Gynäk. I, 583 (1966)

61) SOUTHREN, A. L., A. SAITO, A. LAUFFER, L. J. SOFFER:
Urinary hormone studies in untreated congenital adrenal hyperplasia during and after pregnancy
J. clin. endocr. 21, 675 (1961)

62) SPEROFF, L.:
The adrenogenital syndrome and its obstetrical aspects
Obstet. Gynec. Survey 20, 185 (1965)

63) STÄHLER, F.:
Morbus Addison und Schwangerschaft
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 542 (1966)

64) STAEMMLER, H.-J.:
Fibel der gynäkologischen Endokrinologie
Thieme Verlag, Stuttgart 1969, S. 157

65) STÖCKLI, A., M. KELLER:
Kongenitales Adrenogenitalsyndrom und Schwangerschaft
Schweizer med. Wschr. 99, 126 (1969) und
Gynaekologia 165, 101 (1968)

66) STURM, A.:
Grundbegriffe der Inneren Medizin
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1968, S. 451

67) SZINNYAI, M., A. MOLNAR:
Durch Morbus Addison komplizierte Schwangerschaft und Entbindung
Zentralblatt Gynäkologie 18, 625 (1963)

68) TAYLOR, E. St.:
Discussion
Amer. J. Obstet. Gynec. 76, 396 (1958)

69) UMBRICHT, W.:
Schwangerschaft bei Morbus Addison
Gynaekologia 151, 80 (1961)

70) VANT, J. R., R. H. HORNER:
Adrenogenital syndrome absence of the vagina with pregnancy and successful delivery
Amer. J. Obstet. Gynec. 85, 355 (1963)

71) VENNING, E. H., S. SYBULSKI, V. E. POLLAK, R. J. RYAN:
Aldosterone excretion in two adrenalectomized pregnant women
J. clin. endocr. 19, 1486 (1959)

72) VENNING, E. H., RANDALL and GYÖRGY:
Endocrinology 45, 430 (1949)

73) WELLS, C. N., J. E. WESP:
Management of Addison's disease during pregnancy with cortisone and desoxycorticosteron
Amer. J. Obstet. Gynec. 63, 925 (1952)

74) WILHELM, S. F., R. G. MARKS:
Cortisone and adrenalectomy in treatment of sterility in women with adrenogenital syndrome
J. Urol. 73, 17 (1955)

75) WILKINS, L., et al.:
Cortisone in congenital adrenal hyperplasia
J. clin. endocr. 12, 257 (1952)

76) WILKINS, L., R. A. LEWIS, R. KLEIN:
The suppression of androgen secretion by cortisone in a case of congenital adrenal hyperplasia
Bull. Johns Hopkins Hosp. 86, 249 (1950)

77) WILKINS, L., R. A. LEWIS, R. KLEIN, L. I. GARDNER, J. F. CRIGLER, E. ROSEMBERG, C. J. MIGEON:
Treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone
J. clin. endocr. 11, 1 (1951)

78) WILSON, R. B., F. R. KEATING:
Pregnancy following treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone
Amer. J. Obstet. Gynec. 76, 388 (1958)

79) WORNER, K. G., A. G. MATHEW:
A case of pregnancy following bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 63, 248 (1956)

80) YAMASHITA, T., F. KOZAKAE:
Pregnancy and delivery at term in long term cortisone treatment of a congenital adrenocortical hyperplasia
Endocr. Jap. 3, 176 (1956)

Zum Abschluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. med. J. J. Karl für die Überlassung des Themas meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

LEBENSLAUF

Am 9. Juli 1947 wurde ich als Tochter des Medizinaldirektors Dr. med. Albert Breitbach und seiner Ehefrau Maria, geb. Hertel, in Düsseldorf geboren.
In Neuß/Rhein besuchte ich vier Jahre lang die Volksschule und danach das neusprachliche Gymnasium Marienberg, wo ich im Herbst 1966 die Reifeprüfung ablegte.
Im Oktober 1967 bestand ich das Vorphysikum und im März 1969 das Physikum an der Universität in Frankfurt/Main.
Ab dem zweiten klinischen Semester studierte ich an der Universität München, an der ich nach dem Wintersemester 1971/72 mein Medizinstudium mit dem Staatsexamen beendete.